

LA MALADIE DE FRIEDREICH
UN ESSAI DE TRAITEMENT
PAR LES VITAMINES E ET B₆

Dissertation inaugurale

pour l'obtention du grade de Docteur de la Faculté de Médecine
de l'Université de Bâle

Présentée par

Georges Grether

de Colombier (Neuchâtel)

Berne 1948

EDITIONS MEDICALES HANS HUBER BERNE

Agréée par la Faculté de Médecine sur proposition de
M. le Professeur Hottinger. Jour de la Promotion: 19. 12. 1947



Parue dans:
Revue Internationale de Vitaminologie, volume XX, cahier 4, 1949

Alle Rechte vorbehalten
Copyright by Verlag Hans Huber Bern 1948
In der Schweiz gedruckt — Imprimé en Suisse — Printed in Switzerland
Druck: Alfred Schmid & Cie., Bern

La maladie de Friedreich — un essai de traitement par les vitamines E et B₆

Par Georges Grether, Neuchâtel.

Avant-propos

En 1893 P. Marie a isolé son hérédotaxie cérébelleuse de la maladie de Friedreich en se basant sur des considérations cliniques et anatomopathologiques. Faut-il maintenir cette séparation? La clinique ne nous y autorise pas; car s'il existe des formes mixtes chez un même patient les deux images peuvent se succéder, et les symptômes sur lesquels s'appuyait la distinction se retrouvent parfois dans les deux affections. D'autre part les lésions cérébelleuses typiques selon P. Marie de l'hérédotaxie cérébelleuse ne se rencontrent pas dans tous ses cas fondamentaux, tandis que l'altération du cervelet accompagne souvent le type Friedreich.

Anatomie pathologique

La lésion classique de la maladie de Friedreich est une sclérose systématisée qui dans la moelle épinière s'attaque aux cordons postérieurs, aux voies pyramidales et cérébelleuses. La substance grise ne présente qu'une seule modification, l'atrophie des colonnes de Clarke.

On trouve souvent une atrophie congénitale du système nerveux central; elle s'étend à tout le névraxe ou à l'une de ses parties seulement. La réduction de volume qui se fait surtout aux dépens de la substance blanche peut atteindre un degré considérable (Friedreich, Schultze, Rüttimeyer, Nonne, Bing, etc.).

L'intensité et l'extension de la sclérose varient suivant les malades et la localisation segmentaire. En général, elle domine dans les cordons postérieurs plus spécialement dans le faisceau de Goll. Les régions latérales qui bordent les cornes postérieures restent souvent intactes (Pitt, Rüttimeyer). Les zones radiculaires montrent parfois une raréfaction de leurs fibres nerveuses; la zone de Lissauer peut, comme dans le tabès, subir des modifications (Bonnus, Marinesco et Tretiakoff). Dans les cordons latéraux la dégénérescence s'en prend régulièrement aux voies pyramidales croisées et au faisceau de Flechsig, plus rarement à celui de Gowers (Bonnus, Rüttimeyer, Bing). Quant à l'altération des voies pyramidales directes sur les bords de la fissure ventrale, elle est moins fréquente encore.

Les colonnes de Clarke présentent une atteinte cellulaire et une raréfaction des fibres nerveuses.

Les racines antérieures sont en général intactes; les postérieures souvent minces, atrophées ou démyélinisées. Les nerfs périphériques peuvent être envahis par du tissu conjonctif, et leurs fibres subir une réduction (Friedreich, Rüttimeyer, Bonnus), même jusque dans les terminaisons intramusculaires de leurs rameaux moteurs (Déjérine et Thomas).

Il existe quelquefois des anomalies du canal épendymaire: Les cellules de l'épendyme peuvent l'obstruer en plusieurs endroits (Smith, Marinesco et Tretiakoff), ou ne délimiter à aucune hauteur de véritable lumen.

Quelques autopsies ont révélé des canaux accessoires parallèles à celui de l'épendyme (Friedreich, Smith, Pitt).

On trouve parfois un épaississement des enveloppes médullaires, ou une léptoméningite chronique dont l'extension n'a pas le caractère régulier de la sclérose systématisée; elle n'est pas la lésion primaire, comme le pensait Friedreich, et ne sert pas à la propagation du processus dégénératif.

Il est possible de suivre à travers le bulbe rachidien la sclérose des faisceaux de Goll et de Burdach dans leur noyau et leur prolongement central; celle des pyramides après leur entrecroisement; et celle des voies cérébelleuses jusqu'à leur entrée dans le cervelet. Le faisceau solitaire, la racine descendante du trijumeau, les noyaux de l'hypoglosse, du pneumogastrique (Philippe et Oberthür), parfois tous ceux du plancher du quatrième ventricule (Mollaret) ont été trouvés sclérosés ou pauvres en cellules.

Les noyaux centraux du cervelet peuvent dégénérer, dans l'écorce la couche des grains subir un amincissement, les cellules de Purkinje être trop disséminées ou se transformer en neurones à axes courts, c'est-à-dire en neurones d'association seulement (Castex). On a relevé des anomalies des circonvolutions cérébrales et de leur écorce (macrogryrie; foyer cortical où manque tout élément nerveux; absence totale dans un secteur des cellules géantes motrices de Betz), et des modifications des corps striés (Werthemann, Marinisco et Tretiakoff). Ces constatations, comme d'autres signalées plus haut, traduiraient une malformation de tout le système nerveux central.

La sclérose de la maladie de Friedreich est une sclérose ordinaire qui s'établit là où la substance nerveuse a disparu par prolifération des éléments névrogliques. Bing a démontré que la différence des scléroses dans les ataxies commune et héréditaire est provoquée par l'organisation normale de la névroglie; la disposition radiaire, et plus ou moins horizontale de ses éléments domine dans la jeunesse et explique la formation des «tourbillons» que Déjérine et Lethulle croyaient spécifiques de la maladie de Friedreich. Dans le processus dégénératif les gaines à myéline disparaissent les premières, et les cylindraxes se maintiennent plus longtemps; en effet, sur les coupes préparées d'après la méthode de Bielschowsky, les fibres nerveuses sont plus nombreuses que sur celles traitées par les colorations myéliniques.

Etiologie et pathogénèse

Dans sa première communication au *Congrès de Spire Friedreich* notait déjà l'appartenance de ses malades à deux familles. Hanhart serait le premier à avoir démontré que la maladie se transmet selon le mode d'hérédité récessive; il existe toutefois des exceptions. Si la dominance est en général admise pour le type P. Marie, Leers et Scholz pensent prouver que le mode récessif préside à la transmission de toutes les hérédo-ataxies. D'ailleurs, les partisans de la séparation des deux formes isolées par P. Marie ne repoussent pas toute parenté entre les deux types; dans une souche où l'un se rencontre régulièrement, la fréquence du second est plus grande que parmi le reste de la population. Certains auteurs admettent un gène à plusieurs allèles susceptibles de se manifester chez un individu à des moments différents.

L'anamnèse familiale des ataxies héréditaires renferme souvent une accumulation de maladies mentales et de signes de dégénérescence. Curtius a réuni un nombre de ces derniers (déformité du crâne; des oreilles; spina bifida; poitrine en carène; pied excavé; phocomélie; hyperthélie, etc.) sous le nom de *status dysraphicus*; celui-ci dépendrait d'un gène dominant particulier, et serait un milieu génotypique dans lequel l'ataxie viendrait facilement se développer. D'un autre côté on trouve aussi des psychopathies, chorées, épilepsies, oligophrénies, surdité centrale progressive, atrophie de quelques muscles, paralysie de nerfs craniens, sclérose en plaques, paraplégie spasmodique, infantilisme, etc. La majorité de ces affections possèdent un caractère héréditaire particulier — pour les paraplégies spasmodiques des relations plus étroites les apparentent à la maladie de Friedreich —; pourtant on se demande s'il n'y a pas quelquefois une disposition neuro- ou psychopathique générale. Ray-

mond supposait une chaîne reliant toutes les affections héréditaires du système nerveux. Hallervorden cite l'opinion de Bielschowsky pour qui chaque maladie résulte d'une unité héréditaire bien isolée «dont le pouvoir de pénétration et de manifestation varie»; lui-même n'admet pas de forme de passage; il s'agirait de «constellations de gènes différents, ou mieux de l'action particulière d'un gène pleiotrope dont, tantôt l'un, tantôt plusieurs, tantôt tous les éléments apparaissent dans le phénotype comme symptômes de la maladie».

Il semble bien que l'affection qui nous occupe se développe par suite d'une insuffisance du système nerveux central que montre souvent l'examen histopathologique, et qui représenterait le substratum organique de l'hérédité.

On connaît une quantité de cas de maladie de Friedreich dans lesquels manque le caractère familial. La transmission de l'affection selon le mode récessif en explique quelques-uns, surtout lorsque les recherches héréditaires n'ont pas été très poussées. On ne peut faire ce reproche à Wahn; cet auteur porte son attention sur quelques familles qui comptent 334 personnes, et deux seules malades dans une même génération. Pour lui c'est la preuve d'une mutation, et cela sans autre possibilité d'explication neuropathologique.

Sans trop insister sur les causes occasionnelles, notons cependant celles qui peuvent favoriser ou déclencher l'éclosion de la maladie: la puberté; les maladies infectieuses aiguës (fièvre typhoïde, scarlatine, typhus, variole, diphthérie, grippe, rougeole, coqueluche); la fatigue excessive; la guerre; le service militaire; les grossesses; les traumatismes crâniens et ceux de la colonne vertébrale. L'éthylisme, la syphilis, et la tuberculose forment un groupe à part; on a voulu leur attribuer une action directe sur le système nerveux; et Tedeschi allait bien jusqu'à faire une bacillose de la maladie de Friedreich.

Citons encore quelques remarques suggérées par le problème de l'étiologie. Raymond qui penche pour «une sénescence prématurée du système nerveux» se demande quelle en est la cause première: «Y a-t-il dans une cellule une dose d'énergie qui s'épuise peu à peu jusqu'à disparaître entièrement? s'agit-il d'un empoisonnement de la cellule nerveuse par modification de son milieu intérieur par production, par exemple d'une cytolysine spéciale? serait-ce enfin l'accumulation de substances résiduelles résultant du fonctionnement des cellules qui provoquerait directement un encroûtement?» Marinesco et Tretiakoff après avoir constaté que «dans la digestion des produits de désintégration de la myéline, il n'y a intervention ni de phagocytes ni de macrophages» émettent l'idée que la dégénération est due à des «troubles de fermentation intracellulaire ou à un métabolisme défectueux des fibres nerveuses». Edinger tenta une explication par sa théorie du surmenage fonctionnel (Ersatztheorie), d'après laquelle la fonction détermine la lésion. Bing pensait que cette hypothèse s'appliquait particulièrement bien à la maladie de Friedreich; mais on s'est élevé contre cette opinion en objectant l'intégrité des pupilles, du tube digestif, de la vessie, et l'atteinte relativement tardive des voies pyramidales. Plus récemment quelques auteurs ont souligné l'analogie des ataxies spinocérébelleuses avec certaines maladies de carence. Ottonello note les rapports qui peuvent exister avec les troubles végétatifs et médullaires d'une pellagre. Casteix, dans une «Contribution à l'étiopathogénèse de la maladie de Friedreich», parle des symptômes identiques que l'on retrouve dans les myéloses funiculaires de l'anémie pernicieuse et dans les avitaminoses surtout expérimentales. Nous ne voulons pas faire de l'affection dont nous parlons une avitaminose; cependant les vitamines jouent certainement un rôle dans le métabolisme des fibres nerveuses.

Symptomatologie

Le tableau de la maladie de Friedreich comprend une grande richesse de symptômes qui peuvent se manifester à des périodes différentes de sa lente évolution. C'est pourquoi on doit se contenter d'une énumération de ceux-ci plutôt que d'une présentation classifiée selon leur date d'apparition, leur importance ou les lésions qui les provoquent. Cependant un certain nombre se laissent ramener à quatre syndromes de valeur inégale:

- A. Syndromie cérébelleux comprenant les troubles de la marche et de la station, auxquels s'ajoutent ceux de la parole et le nystagmus.
- B. Syndrome radiculo-cordonnal postérieur dont dépend l'ataxie, proprement dite, l'anomalie des réflexes tendineux et les altérations de la sensibilité.
- C. Syndrome pyramidal discret auquel se rapportent les paralysies ou parésies, le signe de Babinski, l'abolition des réflexes abdominaux et les réflexes d'automatisme médullaire.
- D. Syndrome neural réduit et inconstant se traduisent par des douleurs, une atrophie des nerfs et de quelques muscles.

D'après Friedreich, la maladie débute à la puberté; en général elle est plus précoce. La moitié des cas commencent entre 6 et 12 ans, parfois plus tôt, même dans la première année; très rarement les symptômes apparaissent après 25 ou 30 ans (Thèse de Bonnus). Soca a constaté que «la maladie de Friedreich est une maladie qui débute au même âge à deux ou trois ans près pour tous les membres de la famille qu'elle frappe». C'est ce qu'on a appelé la loi de Soca; elle souffre toutefois des exceptions.

Les mouvements

La démarche: Les premiers troubles sont un sentiment d'insécurité et une faiblesse dans les jambes; puis, peu à peu, la démarche devient suivant l'expression de Charcot tabéto-cérébelleuse. L'absence de brusquerie et de plus fortes oscillations du tronc la distinguent de celle du tabès. «C'est une ataxie, mais une ataxie sans force» (Soca). Les échappées et les écarts latéraux, la dysmétrie des mouvements augmentent lentement et la marche devient de plus en plus difficile, puis impossible.

La station: La base de sustentation est élargie; les pieds changent sans arrêt de position; le tronc exécute les mêmes oscillations que dans la marche; les bras se balancent à la recherche d'un point d'appui fictif. Le signe de Romberg que Friedreich n'avait pas observé, est le plus souvent positif. Ces troubles s'accroissent peu à peu pour rendre finalement la station impossible.

Les mouvements spontanés: On les rencontre dans la plupart des cas. Ils sont quelquefois continus, mais ne surviennent le plus souvent que par accès. Charcot a parlé «d'instabilité choréiforme». La tête exécute des petits mouvements de salutation; plus rarement elle se tourne d'un côté à l'autre. Les muscles du visage se contractent soudain, déplaçant les commissures palpébrales, les ailes du nez ou les lèvres. C'est ce que Soca nomme «le nystagmus de la face». La langue ne peut rester immobile hors de la bouche. Le thorax et les bras sont parcourus de secousses musculaires brèves; les mains passent sans cause de pronation en supination, et dans l'attitude du serment elles peuvent être le siège de mouvements choréiformes. Beaucoup plus rarement, ces phénomènes se rapprochent de l'athétose (Charcot, Londe, Kowalski, Goday, etc.).

Le malade alors même qu'il ne peut plus marcher, accomplit dans la position horizontale les mouvements les plus divers, mais leurs caractères fondamentaux sont altérés. Au début on pourrait ne parler que de maladresse; elle se manifeste presque toujours d'abord aux extrémités inférieures; mais les bras se prennent quelques mois ou quelques années plus tard. Si on recourt à l'examen des différentes fonctions cérébelleuses, on trouve de l'asynergie, adiadocochinésie, hypermétrie, exagération de la passivité des membres. D'autres particularités rappellent l'ataxie tabétique; entre autre certains malades ne peuvent rester debout les yeux fermés, ni marcher sans regarder leurs pieds ou dans l'obscurité.

La force musculaire: La majorité des auteurs la considèrent comme normale mais admettent une parésie des fléchisseurs de la jambe. Cependant Soca écrit: «Elle n'est pas toujours intacte, et selon moi elle le serait rarement. Je le crois même si bien que je suis disposé à faire de la paralysie à un degré quelconque un caractère presque fondamental de la maladie.» En outre, quelques observations signalent des paralysies véritables du tronc et des membres; et l'on a relevé que la contraction musculaire exigeait des malades plus d'ef-

forts. Mollaret découvre un fait nouveau: il étudie l'excitabilité neuromusculaire à l'électricité, et trouve que si les réactions qualitatives sont normales, la chronaxie motrice, par exemple de l'extenseur des orteils, présente «une augmentation considérable atteignant jusqu'à vingt fois sa valeur normale. Autrement dit, ce muscle qualitativement sain a une chronaxie de dégénérescence».

Le tonus musculaire: L'hypotonie est la règle et elle apparaît d'ordinaire avec les premiers symptômes. Toutefois certaines observations décrivent des contractures, dont quelques-unes sont peut-être de nature psychogène, d'autres par contre nettement organiques (Déjérine et Thomas, Souques et Pasteur Vallery-Radot, Bing, Rüttimeyer).

L'hypotonie est un signe cérébelleux; les contractures traduisent une lésion pyramidale. On comprend que si la sclérose des pyramides est plus marquée, l'hypertonie puisse l'emporter.

Les réflexes

Les réflexes ostéo-tendineux: en général ils sont abolis. Ils disparaissent dès le début, d'abord aux jambes ensuite aux bras; le tricipital se maintient le plus longtemps. Le réflexe médio-pubien est tantôt conservé, tantôt aboli, tantôt dissocié (absence ou exagération de sa réponse crurale seulement). Les réflexes tendineux peuvent être conservés (Musso, Vizioli, Senator, Ormenod, Hoffmann) pendant longtemps (6—20 ans pour les réflexes rotuliens; Tessier, Byrom-Bramwell), ou jusqu'à la mort (Hodge, Erb). Exceptionnellement, ces réflexes tendineux sont exagérés (Seeligmüller, Massalongo, Hodge, Hoffmann, Kulkow et Plachkina, Mollaret). Cette exagération des réflexes montre comme les phénomènes spasmodiques cités plus haut, que l'altération des voies pyramidales peut l'emporter quelquefois sur celle des cordons postérieurs.

Les réflexes cutanés: Le réflexe crémastérien est en général conservé. Les réflexes abdominaux sont le plus souvent normaux, parfois vifs, mais peuvent aussi manquer (Bing, Mollaret). Le réflexe plantaire finit toujours par se faire en extension, même après 18 ans; mais le signe de Babinski n'apparaît pas à la période initiale de l'affection et n'est pas toujours immédiatement bilatéral.

Les réflexes de défense: Ils ne sont pas constants, et lorsqu'on les rencontre c'est après une évolution assez longue. Ils se manifestent souvent spontanément (flexion de la cuisse sur l'abdomen).

Les réflexes de posture: Ils sont en général diminués et souvent absents (Mollaret).

La sensibilité

Les troubles subjectifs: Les migraines, les céphalées, les paresthésies et les crampes musculaires sont assez fréquentes; les douleurs lancinantes rares; les hyperesthésies et les douleurs en ceinture exceptionnelles.

Les troubles objectifs: Ils n'arrivent qu'à un stade avancé et se développent alors parfois rapidement. Les zones anesthésiques se localisent le plus souvent aux membres, surtout aux parties distales. En général les sensibilités superficielles sont moins touchées que les profondes. La sensibilité tactile est d'ordinaire intacte; mais la discrimination est souvent plus mauvaise, et on peut rencontrer des erreurs de localisation et des retards dans la perception de l'excitation. L'atteinte de la sensibilité douloureuse n'est pas très marquée. Les malades commettent quelques fautes dans les épreuves thermiques. La sensation de pression n'a été trouvée altérée quelquefois que grâce à des procédés très délicats. La sensibilité pondérable et la stéréognosie présentent parfois des perturbations. Le sens des attitudes et des mouvements sont fréquemment modifiés, de même que la sensibilité électromusculaire dont l'atteinte presque constante pourrait être considérable.

Les déformations

On voit dans la maladie de Friedreich des *déformations de la colonne vertébrale, du pied et de la main*. Si elles ne sont pas pathognomoniques, leur

présence dans les cas douteux confirme cependant le diagnostic. Elles sont dues probablement à des inégalités du tonus musculaire.

La déformation la plus courante de la colonne vertébrale est une scoliose dorsale à convexité droite, que compense une déviation lombaire. Elle ne se distingue en rien d'une scoliose ordinaire, sauf peut-être par la date de sa parution, qui, quoiqu'elle puisse être précoce, survient en général après l'adolescence. Une cyphose plus tardive complique parfois la première anomalie, tandis qu'une lordose survenant seule ou avec la scoliose est infiniment plus rare.

Le pied de Friedreich est en équinisme marqué. La face plantaire est fortement excavée avec saillie de la tête des métatarsiens. Les tendons des extenseurs soulèvent la peau à la face dorsale bombée; fort raccourcissement antéro-postérieur. Les premières phalanges des orteils sont en extension, les dernières en flexion. Pas d'altération des os, ni des ligaments; les articulations sont plutôt relâchées. L'excursion des divers mouvements est souvent un peu réduite. Dans la station la plupart de ces modifications disparaissent, mais le gros orteil peut rester en extension.

La *main-botte* est inconstante et en général plus tardive que les autres déformations. Dans l'attitude du serment qui la met souvent en évidence, le carpe brise la ligne de prolongement de l'avant-bras par un coude dorsal; les tendons de l'extenseur commun se creusent trop nettement; les gouttières intermétacarpiennes se dessinent bien; la courbure transversale de la main est exagérée, de même que le sillon qui sépare le thénar et l'hypothénar. Les deux phalanges du pouce sont en extension; pour les autres doigts les deux dernières sont en flexion. Avec le temps d'ailleurs, la flexion finit par l'emporter dans tous les segments.

La parole

Le débit verbal est lent, irrégulier, parfois explosif et scandé. La prononciation est épaissie, souvent indistincte. Cependant la parole devient rarement incompréhensible.

Les troubles oculaires

Seul le nystagmus appartient à la description primitive de la maladie de Friedreich. Mais on a signalé par la suite des paralysies des muscles de l'œil et des atrophies du nerf optique. Si ces symptômes ont servi à P. Marie lorsqu'il a isolé l'affection qui porte son nom, ils ne justifient pas le maintien de l'héredo-ataxie cérébelleuse comme entité nosologique, car on les a retrouvés chez des malades du type Friedreich. En effet, on a noté de la diplopie (Gowers, Joffroy, Remark, Pichler); une ptose des paupières (Joffroy, Remark, Bramwell); du strabisme (Mendel, Raymond, Mollaret); une paresse du réflexe photomoteur (Ormenod, Musso, Pichler); même un phénomène d'Argyll-Robertson fugace (Klippel et Durante); enfin une rétinite pigmentaire et une atrophie du nerf optique (Rouffinet, Taylor, Philippe et Oberthur, Mollaret, Goday, etc.).

Le nystagmus: il est presque constant et se manifeste en général secondairement après 4 ou 5 ans. Il est quelquefois spontané, mais le plus souvent il faut le rechercher; plus l'accommodation est forte plus il se déclenche facilement. Il est quasi toujours horizontal et bilatéral. Les secousses du bulbe oculaire sont plus lentes et plus amples que dans le nystagmus ordinaire; elles apparaissent par série dont la cadence et la durée peuvent varier. «Une fois installé, il (le nystagmus) peut subir des modifications légères, mais il ne disparaît jamais.» (Rouffinet.)

L'appareil stato-acoustique

Les troubles subjectifs: Le vertige est fréquent. Son caractère varie depuis le simple malaise jusqu'au vertige permanent, en passant par de véritables accès qui peuvent entraîner la chute.

Les troubles objectifs: On a constaté à plusieurs reprises une diminution de l'excitabilité labyrinthique allant jusqu'à l'abolition de toute réaction aux

épreuves giratoires, caloriques et galvaniques. Il s'agit là d'un phénomène central (Guillain, Mollaret et Aubry). L'audition est en général normale; cependant on a trouvé quelquefois chez les ataxiques héréditaires une surdité centrale (Könnecke, Lichtenstein et Knorr); et la transmission de cette même affection se rencontre dans certaines souches à côté de celle de la maladie de Friedreich (Klippel et Durante, Thomas, Swital-sky, Frey et Klein).

Le goût et l'odorat

Ils ne présentent presque jamais d'anomalie qu'on puisse rattacher à l'ataxie héréditaire; il ne peut s'agir que de coïncidence.

Les symptômes bulbaires

Une série de manifestations qui peuvent accompagner la maladie de Friedreich dépendent vraisemblablement des lésions du bulbe rachidien. «Ce qui en souligne la nature nerveuse probable, c'est d'une part l'absence de lésion au niveau des différents appareils correspondants, c'est d'autre part leur mode d'apparition subit, brutal; c'est enfin leur évolution: ils guérissent brusquement quand ils ne sont pas mortels» (Mollaret). Ils sont rares, mais se révèlent relativement tôt, après une dizaine d'années. Les troubles cardiobulbaires sont les plus fréquents et les plus importants: arythmies diverses ou tachycardie parfois simple, parfois paroxystique. On a noté d'autre part: respiration de Cheynes-Stokes sans albuminurie ni augmentation de l'urée sanguine; dysphagie et autres troubles de la déglutition; phénomènes sécrétoires (salivation excessive, polydypsie, polyurie passagères); vomissements incoercibles; glycosurie centrale ou hyperglycémie transitoire. Certains malades sont terrassés par de véritables crises abdominales avec douleurs et sécrétions abondantes de tout le tractus gastrointestinal, vomissements et diarrhées. On cite enfin des troubles vasomoteurs, surtout des extrémités inférieures; celles-ci deviennent pâles ou cyanosées et se refroidissent; les œdèmes sont plus rares.

L'état mental

Il existe en général une contradiction entre le facies hébété, parfois monogoloïde des patients et la difficulté qu'ils ont à s'exprimer d'une part, le niveau de leurs facultés intellectuelles d'autre part. Il semble cependant qu'une débilité légère est plus fréquente chez les ataxiques héréditaires (Musso 15%; Leers et Scholz 12%) que parmi la population normale; et que de plus, quelques particularités de caractère sont à rattacher aussi à la maladie de Friedreich (labilité affective, apathie, excitabilité, irascibilité).

Les troubles trophiques

On en a souligné l'absence presque absolue — à part les troubles vasomoteurs et les atrophies musculaires —; cependant quelques rares auteurs signalent un mal perforant ou un décubitus (Friedreich, Ormenod, Fahrenbruch, Werthemann).

Le système cardiovasculaire

A côté des symptômes dont l'origine bulbaire est probable, on a noté l'apparition de certaines anomalies telles que lésions valvulaires, malformations congénitales, altérations de l'électrocardiogramme, et souvent à l'autopsie une dégénérescence graisseuse du myocarde.

Le système urogénital

Selon la règle l'ataxie héréditaire ne présente pas de troubles sphinctériens. Il existe quelques exceptions tardives ou passagères: faible tendance à la rétention (Friedreich); faiblesse de la miction (Musso); incontinence nocturne (Gilles de la Tourette, Soca).

On a parlé longtemps de la suppression des fonctions génitales. Si cela est juste d'ordinaire pour l'homme, la vie sexuelle chez la femme paraît le plus souvent se dérouler normalement.

Les systèmes respiratoires et digestifs ne semblent pas influencés par la maladie. On peut tout au plus citer à côté des signes bulbaires, des crises laryngées plus rares encore (Soca, Mollaret).

Les examens de laboratoire

L'examen du sang et de l'urine n'a pas permis de constatations susceptibles de caractériser la maladie. La réaction de Wassermann a quelquefois été trouvée positive. Une hyperglycémie et une glycosurie centrales sont possibles.

Le liquide céphalorachidien: D'ordinaire sa composition est normale; toutefois on y a observé quelquefois certaines particularités: lymphocytose dont l'intensité varie de quelques cellules à une augmentation considérable (Barjon et Cade, Bauer et Gy, P. Marie et Thiers, Sentis et Leenhardt); réactions de la syphilis (Bennelli, Zucarelli, Fourteau et Donati) sans qu'il s'agisse de luës; réactions de Nonne et de Pandy positives; élargissement médial de la zone de précipitation du Benjoin colloïdal (Vercelli, Guillain et Mollaret). L'intérêt étiologique de ces états inflammatoires non syphilitiques du liquide céphalo-rachidien est diminué par leur caractère inconstant, irrégulier et transitoire. On s'est demandé s'ils appartenaient vraiment à la maladie de Friedreich et si les malades chez qui on les trouvait n'étaient pas atteints d'une autre affection (encéphalite, sclérose en plaques ou hérédo-luës) réalisant le syndrome de Friedreich.

Traitement vitaminé

La question du traitement de l'ataxie héréditaire n'a jusqu'aujourd'hui reçu aucune réponse satisfaisante. Bien des méthodes et des médicaments ont été proposées et appliquées, mais sans succès.

Friedreich essaya les traitements électriques, les bains, les douches tièdes, l'huile de foie de morue, le fer iodé, la strychnine, le nitrate d'argent. Après lui on proposa encore le cacodylate de soude et les rayons ultra-violet; les interventions orthopédiques qui pouvaient améliorer passagèrement la marche; plus récemment on prescrivit des extraits de foie et de glande thyroïde. Les seuls résultats relatifs d'ailleurs puisqu'on ne se fait pas d'illusion sur leur valeur effective, paraissent bien donnés par des conseils de prudence d'une vie tranquille et régulière où l'activité physique est réduite, le surmenage exclu. Tout au plus peut-on tenter encore, comme pour les ataxies vraies, une rééducation motrice des malades. Mais ces mesures n'ont pas de conséquences durables et l'affection suit son cours fatal.

Le traitement d'autres maladies neurologiques se résumait à la même impuissance; c'est pourquoi la publication en 1940 dans les pays anglo-saxons d'amélioration de cas de sclérose latérale amyotrophique par une vitaminothérapie déclencha un intérêt considérable. Les résultats sont, il faut le dire, discordants, contradictoires, et l'enthousiasme du début a fait place à un scepticisme compréhensible.

Nous avons retrouvé dans la littérature trois communications qui relatent l'application favorable de ces substances à des cas d'hérédato-ataxie. Nous reviendrons plus tard sur deux d'entre elles, mais nous voulons nous arrêter quelques instants sur la troisième, car aucune autre observation ne laisse constater une influence si nette de la thérapeutique. Son auteur Mollaret a employé la vitamine C «avec amélioration régulière depuis trois ans». Son patient a reçu au début de chaque mois 20 comprimés de 5 cg. de vitamine C. C'est à partir du sixième mois que l'effet favorable a été indiscutable. La marche est redevenue normale; le signe de Romberg positif d'abord a disparu; l'équilibre est parfait; le réflexe cutané plantaire qui se faisait en extension d'un seul côté est indifférent; les chronaxies motrices qui montraient une forte augmentation ont diminué, sans cependant atteindre des valeurs normales; la cyphoscoliose a retrogradé. L'anamnèse révèle chez la mère et la grand-mère du patient un double pied-bot; rien ne permet de penser à une luès. Le diagnostic ne fait pas de doute. L'auteur se demande si certains cas de Friedreich peuvent régresser spontanément; mais il n'en connaît aucun. Il admet donc l'influence du traitement.

La rareté de la maladie de Friedreich, la lenteur de son évolution, rendent difficile l'appréciation d'une médication. Aussi nous a-t-il paru intéressant sur le conseil du Prof. Hottinger d'étudier les résultats du traitement de cette affection par les vitamines E et B₆ dans un cas qu'il soigne depuis 1945. Notre malade habite malheureusement chez ses parents dans la campagne bâloise et n'a jamais été hospitalisé; c'est pourquoi il n'a pas été soumis à tous les examens que nous aurions voulu pratiquer.

La vitamine E, α -tocophérol

Elle a été reconnue en 1927 par Evans qui l'a isolée, en même temps que deux autres substances cristallisées presque identiques, dix ans plus tard dans la fraction insaponifiable de l'huile de germe de blé. L'année suivante, Fernholz détermine la constitution chimique de ces corps par la décomposition à chaud et l'examen spectroscopique. Ils sont formés d'un noyau condensé du type chromane et d'une chaîne latérale phytyle. Enfin, en 1938, la synthèse de l' α -tocophérol naturel est réalisée par Karrer.

Syndrome E-avitaminosique expérimental: Il existe deux syndromes E-avitaminosiques expérimentaux; l'un chez le rat adulte, l'autre chez les jeunes rats dont la mère a été soumise à une carence, et qui dès leur naissance reçoivent aussi un régime spécial. «Seul le syndrome E-avitaminosique qui se développe tardivement

chez le rat adulte ... peut être comparé aux affections neuro-musculaires que l'on rencontre en pathologie humaine.» (Monnier.)

On divise ses symptômes en trois groupes principaux:

1. Troubles des fonctions de reproduction: Chez le mâle se développe peu à peu une atrophie des organes génitaux atteignant les testicules, dont l'épithélium germinatif dégénère jusqu'à ce que l'azoospermie soit totale; puis les vésicules séminales et la prostate. L'instinct sexuel et les caractères sexuels secondaires disparaissent aussi.

Chez la rate on ne constate pas de modification de l'ovaire, de l'ovulation et de l'implantation. Le placenta tout d'abord normal subit des altérations entre le dixième et le treizième jour, s'il continue de grossir encore un peu, il est résorbé lentement, comme le fœtus, dans la seconde moitié de la grossesse. On a essayé de prolonger celle-ci par un apport artificiel insuffisant de vitamine E, et l'on a obtenu par cette méthode des nouveau-nés anormaux, crétins ou incapables de vivre.

2. Troubles des glandes endocrines: Chez le mâle on a vu des modifications histologiques du lobe antérieur de l'hypophyse qui sont plus rares chez la femelle; quelquefois une hypoplasie de la glande thyroïde, dont l'origine pourrait être hypophysaire; et dans les surrénales une diminution de la moelle avec une hypertrophie de la corticale.

3. Troubles neuro-musculaires: Ils ont été particulièrement étudiés par Evans et Burr (1927), Goettsch et Pappenheimer (1931), Einarsson et Ringsted (1938), Demole et Verzár (1939), Mackensie et McCollum (1939), Demole et Pfaltz (1940), Monnier (1940-41). La date de leur apparition dépend du régime employé; selon Einarsson et Ringsted ils débuteraient au quatrième ou sixième mois de la carence, tandis que Demole et Pfaltz les ont vu apparaître après 14 à 20 mois, et Monnier après 6 à 15 mois.

Monnier donne du syndrome neuro-musculaire E-avitaminosique et, des lésions histologiques qui lui correspondent le résumé suivant: «... il atteint son plein développement après treize à quatorze mois de carence et se compose des éléments suivants:

- a) ataxie prédominante aux pattes postérieures,
- b) parésie et atrophie musculaire progressive prédominante aux pattes postérieures et aux muscles abducteurs des cuisses,
- c) troubles de la coordination des mouvements, tremblement intentionnel de la tête,
- d) troubles de la sensibilité générale et spéciale; hypoalgésie, hypoesthésie, hypoacousie, anosmie,
- e) troubles psycho-moteurs, diminution de l'attention,
- f) troubles neuro-végétatifs, exophtalmie (Demole et Verzár), alopecie, ulcérations dystrophiques, incontinence urinaire, créatinurie (Verzár).

Les lésions histologiques précoces et tardives responsables de ces symptômes sont les suivantes:

1. dégénérescence des fibres cordonnales longues, faisceaux de Goll et de Burdach,
2. dégénérescence des cellules ganglionnaires des cornes antérieures,

3. dégénérescence des cellules ganglionnaires de la corne inter-mediolatérale, expliquant peut-être le développement des troubles neuro-végétatifs tardifs,
4. démyélinisation discrète des racines rachidiennes ventrales et dorsales, des troncs nerveux (nerf sciatique) et des nerfs périphériques y compris leur terminaisons intramusculaires,
5. dégénérescence musculaire diffuse, d'apparition précoce.

L'étude des lésions précoces, après dix mois de carence expérimentale, montre que le processus E-avitaminosique frappe simultanément le muscle et les terminaisons nerveuses intramusculaires, souvent au voisinage des vaisseaux, ce qui prouve la nature à la fois myogène et neurogène des amyotrophies.»

La vitamine E est liposoluble; elle résiste à la chaleur, à la lumière et à la dessiccation, mais se décompose facilement sous l'action des rayons ultra-violets et de l'oxygène de l'air; acétylée, elle devient plus stable. Elle peut être détruite par la cuisson des aliments; sa résorption est liée à la présence dans l'intestin des acides biliaires. La question de son activité suivant les modes d'application est encore discutée; certains auteurs la prétendent plus active par voie buccale que sous forme d'injection parentérale.

Le mécanisme d'action de la vitamine E n'est pas encore connu comme c'est le cas pour d'autres vitamines telles que l'acide nicotinique et l'aneurine. Nous ne savons pas d'avantage si elle possède un point d'attaque précis sur un seul organe dont l'altération expliquerait les autres modifications que déclenche son absence. Verzár constatant chez les rats carencés une diminution du métabolisme de base, l'analogie de leur alopecie avec celle que présentent les animaux privés de leur hypophyse, et les lésions histologiques de cet organe, émit l'hypothèse d'une action de la vitamine E sur l'antehypophyse. Mais l'injection d'extrait de cette glande, si elle améliore le métabolisme et les modifications du pelage, reste sans effet sur la stérilité de résorption qui est pourtant le caractère spécifique de l'avitamiose E. Dans les cultures de certains tissus, J u h a s z et S c h ä f f e r ont observé une accélération de la croissance par la vitamine E. Il semble bien que celle-ci intervienne dans le métabolisme général de l'organisme, et plus spécialement dans celui des glucides comme tendent à le prouver chez les animaux carencés la créatinurie, la diminution du glycogène dans leurs principaux organes (B o m s k o v) ainsi que le rôle d'agent de fixation de la créatine que l'alpha-tocophérol paraît jouer dans les créaturinuries d'origine différente (Verzár, Hottinger, Chrétien).

Analogies entre la maladie de Friedreich et le syndrom E-avitaminosique expérimental du rat: les troubles de la coordination, les mouvements spontanés de la tête, les altérations de la sen-

sibilité et les troubles neuro-végétatifs se retrouvent dans les deux images cliniques bien qu'ils ne soient pas identiques. La dégénérescence des fibres cordonnales longues, la démyélinisation des racines rachidiennes dorsales, des nerfs périphériques et de leurs rameaux intramusculaires, sont communes aux deux affections, tandis que l'atteinte des racines ventrales et des voies pyramidales est considérable soit chez le rat E-avitaminosique, soit chez l'ataxie héréditaire. D'autre part il existe des différences symptomatologiques et histo-pathologiques nettes entre les deux syndromes. Cependant les analogies nous paraissent assez importantes pour justifier un essai de traitement de la maladie de Friedreich par l'alphatocophérol.

Vogt-Möller qui le premier en 1937 recourut à cette vitamine pour certaines affections neurologiques écrit: «le système nerveux central frappé d'une anomalie constitutionnelle a besoin de beaucoup plus de vitamine E; et l'apport normal est insuffisant lorsque la moelle et le cerveau sont exposés à des influences toxiques ou infectieuses.» De prime abord deux constatations nous déconseillent un optimisme exagéré:

1. La vitamine E chez l'animal carencé ne provoque pas de régression des troubles neuro-musculaires, mais en arrête l'évolution.
2. Les résultats obtenus en pathologie humaine jusqu'à ce jour par la vitamine E sont, nous l'avons dit, discordants.

Ce sont surtout la sclérose latérale amyotrophique et les dystrophies musculaires progressives qu'on a tenté de traiter par la vitamine E. Les doses qui ont été prescrites dans la *maladie de Charcot* varient beaucoup, et les premiers succès ont été obtenus par des quantités relativement petites (20 mg.), comparées à celles que l'on a employées plus tard (200 à 250 mg. par jour). Jusqu'à quel point les améliorations constatées (diminution des fibrillations, récupération de l'énergie musculaire, réapparition de mouvements devenus impossibles, régression des signes bulbaires), découlent-elles de l'influence subjective, parfois considérable, de la vitaminothérapie sur les malades, ou de l'optimisme thérapeutique du médecin? Il faut reconnaître que quelques-unes sont indiscutablement objectives. Aux premières publications de Biknell et de Wechsler, ont succédé des communications moins favorables. Celles de Bang, Einarson, Fog et Ringstedt signalent certains résultats heureux; de même celles de Whoster-Droug et Schafar, Schwab et Skogland; tandis que Denker et Scheimann, Ferrebe, Kligmann et Frantz, dont les études s'étendent à de nombreux cas, ne notent aucune action particulière.

Les résultats obtenus dans les dystrophies musculaires progressives semblent avoir été moins satisfaisants et tout aussi contradictoires. Ils ont consisté en une augmentation subjective de la force musculaire et en une amélioration de la marche, d'autres mouvements, et de l'état général; mais on n'a pas pu observer d'influence régulière sur le métabolisme de la créatinine (Harris).

La vitamine E peut exercer des effets heureux sur d'autres maladies du système nerveux; sur les polyradiculites (Blakeslee); sur les paralysies postdiphthériques où les résultats ont été rapides et éclatants (Butturini); sur les séquelles de poliomyélite antérieure (Marcel, Ricotti). On a essayé encore l'Ephynal dans le tabès, les névrites périphériques, la sclérose en plaques, etc.

Nous avons trouvé dans la littérature deux cas de maladie de Friedreich traités par la vitamine E. L'un d'eux a fait l'objet d'une communication de O. Ricotti dans une revue italienne; elle concerne un jeune garçon de sept ans, chez qui l'affection en est à ses débuts. Il a reçu 30 mg. d'Ephynal et 25 mg. de Benerva chaque jour; après deux mois de ce traitement, l'ataxie avait fortement retrogradé, et le sentiment d'insécurité et de faiblesse des extrémités inférieures avait disparu. Le second cas a déjà été publié en 1941 dans «Praxis» par le Prof. Monnier; nous devons à son amabilité de pouvoir, plus loin, reprendre en détails l'histoire de sa malade. Nous ne saurions lui être assez reconnaissant d'avoir mis toutes ses notes à notre disposition.

La vitamine B₆ (Pyridoxine)

Bien avant que l'on parle de vitamine, vers 1900, Wildiers découvre dans la levure un principe actif indispensable au développement des microorganismes. En 1926, Goldberger et Lilie décrivent chez le rat soumis à une diète sans vitamine B₂ une dermatose des extrémités appelée aussi pellagre du rat. Quelques années plus tard, Ohdaki isole du ris dépoli un élément répondant à la formule $C_8H_{11}NO_3ClH$, dont il reconnaît le caractère de vitamine. Ce n'est cependant qu'en 1934 que György, en soumettant des rats au régime de Sherman-Bourquin, carencé surtout en vitamines du groupe B, auquel il ajoute les facteurs B₁ et B₂, observe l'apparition de dermatose dont il arrive à éviter la formation par l'adjonction à la diète d'éluat de la fraction de levure absorbée par la terre à foulon. Il sépare alors la pellagre du rat de celle de l'homme; distingue ce facteur élué des facteurs B₂ et PP, et lui donne le nom de vitamine B₆. En 1938 celle-ci a été isolée et cristallisée par plusieurs auteurs (Kuhn et Wendt, Keresztesy et Stevens, Itiba et Miti). L'année suivante l'examen du spectre d'adsorption par Kuhn, Wendt et Westphal leur

fait considérer la vitamine B₆ comme un dérivé de la pyridine, tandis que Keresztesy et Stevens la préparent sous la forme de chlorhydrate et donnent la formule brute C₈H₁₁NO₃.

La synthèse chimique a été réalisée presque simultanément par Harris, Stilles et Kolkers; Kuhn et Wendt; Morili et Makino. Le produit de synthèse est reconnu comme identique à la vitamine naturelle par Unna Reedmann et Sampson. L'activité physiologique de la vitamine B₆ disparaît lorsque l'atome d'azote est méthylé ou lorsqu'aux groupements CH₂OH sont substitués un groupe aminé ou un groupe méthylé (Harris).

Syndrome B₆-avitaminosique expérimental: Il a été étudié chez plusieurs animaux. La symptomatologie de carence est particulièrement nette chez le rat albinos; après 4—5 semaines de carence on voit se constituer une dermite symétrique, floride surtout aux extrémités postérieures; elle commence par un erythème avec matité et chute des poils, puis se forment une sorte d'œdème donnant aux membres un aspect succulent et une desquamation rappelant celle de la neurose de Feer chez l'homme (d'où le nom d'acrodynie); parfois apparaissent des excoriations de la muqueuse nasale; plus tardivement des symptômes nerveux tels que phénomènes d'excitation anormale (spasmes de torsion), hypotonie musculaire (position de kangourouh), ataxie et paralysie. Enfin on rencontre d'autres caractères moins spectaculaires: troubles de la vie sexuelle et des organes de reproduction, atrophie de la glande thymique.

Chez le chien (Briggs, Mills, Hogsted et Elvehjem, Street, Cowgill et Zimmerman) on a remarqué une anémie macrocytaire avec achylie gastrique, et plus tardivement des anomalies de la démarche consistant en un élargissement de la base de sustentation, une raideur du train postérieur et une ataxie certaine de tous les mouvements. Quelques fois survenaient des accès épileptiformes; souvent des insuffisances cardiaques avec hypertrophie des cavités droites, tachycardie et dyspnée susceptibles de régresser après administration de pyridoxine.

Le porc (Chick, Macrae et Martin) présente des troubles sanguins et des crises épileptoïdes identiques à celles des chiens: la bête en proie à une agitation motrice importante s'écroule tout à coup au sol agitée de convulsions d'abord spasmodiques puis cloniques, auxquelles succède un état comateux accompagné de cyanose et d'une respiration stridoreuse. Ces accès durent de quelques minutes à trois quarts d'heure. Des crises moins violentes analogues au petit mal surviennent aussi de temps en temps (secousses musculaires passagères). Finally et Jukes ont décrit les mêmes phénomènes chez le poulet carencé en vitamine B₆.

On peut résumer de la manière suivante les lésions nerveuses et musculaires du syndrome B₆-avitaminosique:

1. Dégénérescence des fibres cordonnales longues des faisceaux de Goll et de Burdach.
2. Demyélinisation des racines rachidiennes surtout dorsales.
3. Dégénérescence des gaines myéliniques des nerfs périphériques.
4. Dégénérescence diffuse de la musculature striée, d'apparition relativement tardive.

La vitamine B₆ a reçu les noms d'Adermine, de facteur antiséborrhéique, de facteur I, de facteur Y et de facteur élué; le terme de *pyridoxine* proposé par György et Eckardt semble préférable car il rappelle sa structure chimique (2-méthyl, 2-hydroxy, 4, 5-bioxyméthyl-pyridine). C'est une vitamine relativement soluble dans l'eau, l'alcool et l'acétone. Le chlorhydrate ne possède aucune activité optique mais un spectre d'adsorption caractéristique; résiste à la chaleur et aux alcalins, et se décompose facilement sous l'action des rayons ultra-violets. En commun avec la vitamine B₂ et l'acide nicotinique, la pyridoxine exerce une action sur la croissance de certaines bactéries des plantes et des animaux comme le lactobacillus casei et le streptobacterium plantarum. Elle est résorbée dans l'intestin et emmagasinée dans le foie, les reins et la musculature, où elle existe sous forme combinée, liée à un protide comme la lactoflavine (Kuhn et Wendt). On a cherché à mettre au point des méthodes de dosage, soit biologiques par la croissance des bactéries; soit chimiques, c'est-à-dire colorimétriques, avec les réactifs de *Folin Ciocalteu* (Kuhn et Löw), avec l'acide sulfanilique (Swaminathan), avec le 2-6-dichloroquinone chlorimide (Scudi et Gibbs). En fait, ces méthodes ne donnent pas des résultats identiques et ne sont pas absolument spécifiques, puisque d'autres agents peuvent venir modifier ces derniers.

Les propriétés physiologiques de la pyridoxine ont été longuement étudiées. Elle paraît intervenir dans le métabolisme des glucides: On a signalé chez l'être sain après injection de pyridoxine, l'apparition d'une légère hyperglycémie; et chez le rat B₆-avitaminosique, une diminution du glucose libre et du glycogène dans le foie (Peretti). En ce qui concerne les protides on a examiné l'action de l'adermine sur la consommation endogène azotée minimale (Perretti). D'autre part Leptovsky et ses collaborateurs ont découvert dans l'urine des animaux carencés un pigment vert et une substance qui donne avec le perchlorure de fer une coloration verte; il s'agirait de l'acide 4-8-dihydroxy, 2-quinolémicarboxylique (Musajo), qui est un dérivé du tryptophane, dans le méta-

bolisme intermédiaire duquel la vitamine B₆ interviendrait (Reid, Leptovsky, Bonner et Tatum). Elle participerait en général à un système de ferments réalisant la synthèse des acides aminés, en tant que groupement actif des enzymes de décarboxylation et de transamination (Gunsalus et Umbreit). L'action de la pyridoxine sur les lipides nous intéresse plus particulièrement puisque ceux-ci jouent un rôle dans la formation des gaines myéliniques et de la substance nerveuse. En outre, on a prétendu que certains symptômes de l'acrodynie du rat n'étaient pas dûs au manque de la vitamine B₆ uniquement, mais à une carence multiple, entre autres à l'absence d'acides gras non saturés, plus particulièrement de l'acide linoléique (Quackenbush). Toutefois il semble bien exister des relations entre la vitamine et le métabolisme de certains lipides comme celui du cholestérol par exemple. Si elle ne sert pas à la synthèse par l'organisme des acides gras non saturés, elle pourrait conditionner la formation des graisses à partir des protides.

Analogies entre la maladie de Friedreich et le syndrome neuro-musculaire de l'avitaminose B₆: L'élargissement de la base de sustentation, l'insécurité et l'ataxie appartiennent aussi bien au chien B₆-avitaminosique qu'à l'ataxique héréditaire; les paralysies et l'atrophie musculaire se retrouvent à un degré différent dans les deux syndromes. Du point de vue anatomo-pathologique, la dégénérescence des fibres cordonnales longues et la démyélinisation des racines rachidiennes dorsales et des nerfs périphériques s'observent dans les deux affections. Les différences entre le syndrome avitaminosique et la maladie de Friedreich sont plus grossières pour la vitamine B₆ que pour la vitamine E, mais elles n'interdisent pas cette tentative de comparaison.

L'application thérapeutique de la vitamine B₆ se fait par injections intramusculaires, souscutanées et intraveineuses, et par la bouche. La toxicité semble très faible; on a noté après injections intraveineuses des modifications du rythme cardiaque (Francaviglia et Turchetti). Du point de vue expérimental l'apport de plus de 1 g. par kg. de poids provoque chez le rat des convulsions toniques, et une dose trois fois plus forte est mortelle. Chez l'homme il ne paraît pas se produire d'accumulation ni d'hypervitaminose, car l'élimination par l'urine est rapide. Aucune vitamine n'a été appliquée dans des maladies plus nombreuses et plus diverses. Nous ne voulons pas nous arrêter aux résultats obtenus dans des affections cutanées ou hématopoïétiques. L'utilisation la plus naturelle chez l'homme concerne certaines manifestations de carence polyavitaminosique, douleurs abdominales, asthénie, rigidité musculaire, insomnies et nervosité avec irritabilité, qui ne

cèdent pas à une médication par les vitamines B₁, B₂ et le facteur PP, mais disparaissent après l'administration de quelques 50 mg. de pyridoxine (Bean, Spies et Ashe). Vilter, Spies et Shiro obtiennent par huit injections de vitamine B₆ une crise réticulocytaire chez des pellagres avec anémie macrocytaire qui résistait à l'acide nicotinique.

En neurologie, les premières applications ont été faites par Antopol et Schotland pour des dystrophies musculaires pseudohypertrophiques dont ils ont annoncé la quasi guérison. D'autres auteurs américains sont venus confirmer ces résultats dont l'ébauche est parfois visible dès la première injection, et qui seraient obtenus même dans les cas datant déjà de quelques années après quatre à six semaines d'un traitement comportant en tout 250 à 500 mg. (Spies). D'un autre côté, Denker et Scheinmann, Wort et Jolliffe aux Etats-Unis, Justin-Besançon et Briskas en France ne constatent pas d'amélioration de leurs myopathies. Vilter, Shiro et Spies essayent la vitamine B₆ pour des scléroses latérales amyotrophiques, des épilepsies essentielles, myasthénies graves, mais sans grand succès. Quelques polynévrites seraient susceptibles de réagir favorablement à la pyridoxine (Vilter, Aring et Spies). Enfin, dans les états parkinsoniens, Spies et Jolliffe appliquant l'adermine, auraient observé une atténuation de la rigidité et du tremblement, une amélioration de l'appétit et du sommeil, et une diminution de la fatiguabilité. L'effet serait meilleur dans le type idiopathique que dans le postencéphalitique. Meyer et Zeligs arrivent à des conclusions toutes opposées; pour eux, la pyridoxine n'exerce sur les parkinsoniens aucune influence ni heureuse, ni malheureuse. C'est aussi l'opinion que Jolliffe partage dans une communication ultérieure. Glanzmann pense que la vitamine B₆ peut avoir une action thérapeutique favorable sur la rigidité et sur les contractures musculaires dans d'autres affections que la paralysie agitante (encéphalite; sclérose cérébrale diffuse de l'enfance du type Krabbe).

Il ne nous a malheureusement pas été possible de retrouver dans la littérature de publications qui signalent l'application de la pyridoxine à la maladie de Friedreich. Si nous sommes les premiers à le regretter, cela nous a poussés à user de la plus grande objectivité dans l'appréciation de nos constatations.

Observation du cas du Professeur Monnier

Il s'agit d'une fillette de 10 ans, M. L., dont les *antécédants familiaux* ne révèlent rien d'intéressant du point de vue neurologique. Les parents sont en bonne santé. Un oncle maternel est décédé d'une méningite tuberculeuse. Une tante paternelle a présenté une tuberculose vésicale et pendant toute sa vie

une amenorrhoe. Les grands-parents du côté paternel sont de caractère difficile, mais ne souffrent d'aucune affection psychiatrique. Un frère cadet de la malade se porte bien.

Anamnèse personnelle: Coqueluche et rougeole à 4 et 5 ans; deux otites moyennes aiguës; rhumes et angines fréquents. Roseole en été 1940. Depuis 2 à 3 ans la malade se plaint de maux de ventre, indépendants du manger et de toute constipation.

L'affection qui nous occupe aurait débuté en octobre 1940 par des symptômes très discrets: maladresse des mains; difficultés à jouer du piano et à la couture. Cependant ce n'est qu'en janvier de l'année suivante que les troubles moteurs se sont étendus aux extrémités inférieures. A la fin d'une semaine passée à faire du ski la petite éprouve une faiblesse dans les jambes avec incapacité de monter les escaliers, et chute gravement en skiant car elle ne peut maintenir ses pieds parallèles. A son retour à la maison le 27.1.41 elle passe une nuit agitée et se déclare incapable d'aller à l'école le lendemain. Les parents l'y obligent toutefois pendant toute la semaine. Elle tombe à tout moment; ne peut faire des exercices de gymnastique; progresse péniblement en se cramponnant; doit être accompagnée et finalement portée lorsqu'elle sort; à la maison elle reste le plus souvent étendue sur un divan. Les parents consultent deux médecins qui pensent à une atteinte de la moelle épinière et leur conseillent de faire examiner la patiente par le Prof. Monnier qui la voit la première fois le 8 février 1941.

La démarche est nettement tabétocérébelleuse; les pieds en légère adduction viennent buter l'un contre l'autre ce qui entraîne la chute. Titubations importantes sans déviation systématisée; pas de marche en étoile. Les mouvements des pieds sont dysmétriques. A l'arrêt brusque il existe une pulsion vers la droite.

Dans la station on remarque une grande instabilité. La base de sustentation est fortement élargie; les oscillations du tronc et des bras sont grossières. Le signe de Romberg est positif.

La force musculaire est diminuée au niveau des psoas: la malade ne peut monter des escaliers, ni se relever sans le secours des mains après une genu-flexion profonde. Les élévateurs des bras quoique plus énergiques que les psoas, paraissent cependant un peu faibles. La force musculaire est parfaitement normale dans tous les autres segments. La patiente présente en outre quelquefois des gesticulations involontaires.

L'hypotonie musculaire généralisée est particulièrement grave aux extrémités supérieures et aux poignets qui montrent une passivité et un ballottement exagérés (Epreuve d'André Thomas). Epreuve de Mingazzini: bonne aux membres supérieurs à part un léger tremblement, déficiente aux jambes.

On observe une adiadocochinésie marquée à la main gauche, ébauchée à la main droite. L'épreuve de l'index sur la pointe du nez est relativement bien effectuée à droit, mais les hésitations sont plus prononcées à gauche sans toutefois que le doigt n'atteigne pas son but. L'épreuve du talon sur le genou opposé révèle une prépondérance de la dysmétrie à gauche.

Les réflexes tendineux sont tous abolis. Les réflexes abdominaux vifs et symétriques. L'excitation plantaire ne provoque aucune réponse des orteils; cependant le réflexe d'Oppenheim est parfois ébauché des deux côtés.

La sensibilité tactile, les sens des mouvements et des attitudes sont conservés à tous les segments.

On n'observe aucune anomalie des nerfs craniens à l'exception des troubles de la huitième paire, 2—3 secousses nystagmiques de fixation, une dilatation pupillaire un peu plus grande à droite qu'à gauche et une très légère décoloration de l'iris gauche.

L'intelligence paraît bonne; le caractère facile. La petite est enjouée, contente et aimante; elle suit ses classes sans difficulté et compose même des vers.

Il existe une exagération de la lordose lombaire et une tendance bilatérale au pied creux equino-varin.

Le Prof. Monnier pose le diagnostic de paralysie des psoas d'origine incertaine, soit myopathique soit myélopathique, et de maladie de Friedreich à

ses débuts. Il propose au médecin traitant une ablation d'urgence des amygdales, source infectieuse possible; un repos absolu au lit pour 3 semaines au moins; une ponction lombaire; un dosage de la créatinine et de la créatininurie; enfin un traitement à l'Ephynal-Roche à raison de 3 comprimés de 10 mg. par jour pendant deux mois.

Amygdalectomie le 13.2.41. Amygdales hypertrophiques avec des concrétions caséuses, extrêmement adhérentes comme après une amygdalite chronique ou une tuberculose amygdalienne latente.

A la suite d'une méprise de laboratoire l'examen du liquide céphalo-rachidien a été incomplet. La chlorurorachie et la glycorachie étaient normales.

L'élimination dans l'urine de la créatine atteignait de très faibles valeurs comme c'est toujours le cas dans l'enfance, et la créatininurie était normale (ce qui parlait contre l'origine myopathique de la paralysie des psoas).

L'application d'Ephynal a commencé le 27.2. et a été poursuivie jusqu'au 26.4. à raison de 3 fois deux comprimés à 0,01 g. par jour; soit au total 360 comprimés.

Au milieu de mars la malade s'est levée un peu l'après-midi, puis par la suite aussi le matin. Au début elle tombait encore, s'affaissait et présentait des mouvements involontaires.

Elle a été revue par le Prof. Monnier le 26.4.41. Il constate une croissance de la taille (5 cm en 6 semaines), un léger agrandissement de la glande thyroïde, et un développement frappant des caractères sexuels secondaires (gonflement des seins et augmentation du pannicule adipeux sur le ventre et les fesses). L'examen neurologique montre une nette amélioration qui se traduit par une régression importante du syndrome des cordons postérieurs (disparition presque complète de l'ataxie locomotrice, de l'instabilité dans la position de Romberg; réduction de la base de sustentation). Le syndrome spinocérébelleux, ou syndrome des cordons latéraux a également diminué: l'adiadocochinésie est moins forte; la dysmétrie aux membres supérieurs, quoique encore plus marquée à gauche, est aussi plus faible. La passivité exagérée des bras et les gesticulations spontanées ont également regressé. Le déficit des psoas s'est atténué: la malade peut monter les escaliers; 5 genuflexions profondes sont possibles et la petite se relève sans s'aider des mains; mais l'insuffisance des psoas se manifeste toujours par une rapide fatigabilité et une grande difficulté à maintenir une flexion énergique des cuisses sur l'abdomen. Il n'y a pas de modification des réflexes ni tendineux, ni cutanés. La sensibilité est intacte et les nerfs crâniens ne présentent d'autre symptôme que ceux observés au cours du premier examen. Par contre, il est apparu une acrocyanose persistante des deux pieds. La fillette se plaint toujours de maux de ventre et de douleurs épigastriques surtout à jeun et non influencées par les repas; leur origine pourrait être une atonie consécutive à l'atteinte des nerfs viscéraux au niveau de la moelle épinière.

L'administration de la vitamine E est interrompue, et pendant plusieurs semaines la malade reçoit par jour 3 comprimés de Benerva forte.

Nouveau contrôle neurologique le 4 juin 1941 alors que la patiente entre en observation à la Clinique Générale de Genève. La démarche est un peu plus sûre, la direction bonne, la base de sustentation moins élargie; il existe encore un balancement du tronc lorsque la fillette gravit un escalier. Dans la station le jeu des tendons traduit seul la persistance de l'instabilité. La paralysie des psoas a très nettement régressé: facilement la malade monte quelques marches et effectue 10 flexions profondes. La force musculaire des élévateurs des bras est normale. La dysmétrie et l'adiadocochinésie ont pratiquement disparu sauf peut-être au bras gauche. Le ballotement des mains dans l'épreuve d'André Thomas est toujours exagéré. L'épreuve de Mingazzini est encore déficiente aux jambes. Les réflexes tendineux sont abolis aux extrémités supérieures, mais on obtient parfois une ébauche de réaction aux pieds et aux genoux; les réflexes abdominaux restent vifs et symétriques; le plantaire est indifférent à droite tandis qu'à gauche il se fait en flexion. La sensibilité et les nerfs crâniens ne montrent pas de signe nouveau. La petite se trouve dans un état d'hyperexcita-

bilité nerveuse et psychique particulier; elle est très agitée, a de violentes crises de larmes et souffre d'insomnie après la moindre émotion.

Examen ophtalmologique le 5.6.41: léger astigmatisme myopique et inégalité pupillaire (od plus grande que og) qui est inversée par la cocaïne. D'après Foerster, cette dilatation de la pupille myotique par la cocaïne parle pour une atteinte centrale du sympathique.

Le liquide céphalo-rachidien «eau de roche» montre une *dissociation albumino-cytologique paradoxale* (albumine 0,64 g./lt., —0,6/cmm. lymphocyte), des réactions des globulines (Nonne et Pandy) positives et une réaction du Benjoin colloïdal normale.

Les radiographies ne découvrent pas d'atteinte pathologique des sinus fronto-maxillaires et des cellules ethmoïdales.

Le tracé de l'électrocardiogramme reste dans les limites de la norme.

On recommence alors le traitement à l'Ephynal auquel on ajoute du glycolle. La fillette retourne chez ses parents où elle reprend une vie plus active, gardant encore le lit le matin et se reposant deux heures l'après-midi; cependant elle court, rame, emploie sa trottinette et sa bicyclette, grimpe aux arbres, etc.

Le Prof. Monnier l'examine une dernière fois au milieu du mois d'août. Il note une très bonne coordination des mouvements. La malade exécute correctement l'exercice des marionnettes, mais un peu plus lentement à gauche. Les épreuves de l'index sur la pointe du nez et celle du talon sur le genou opposé sont excellentement bien effectuées. Il n'y a plus de tremor aux membres supérieurs. L'épreuve de Mingazzini montre encore une très légère instabilité aux jambes. La force musculaire est bonne partout, même si le psoas droit cède encore un peu aux essais d'extension violente. Les réflexes tendineux réapparaissent lentement, les radiofléchisseurs et les cubitopronateurs manquent totalement; celui de l'olécrâne est ébauché des deux côtés; le rotulien est faible à droite et net à gauche; l'achilléen positif à gauche et parfois aussi à droite. Les réflexes abdominaux sont vifs et symétriques et le plantaire est en flexion discrète à gauche, nette à droite. Il n'existe pas de modification de la sensibilité ni des nerfs craniens à l'exception de la disparition du nystagmus horizontal qui n'est pratiquement plus visible.

S'est-il agit d'une véritable maladie de Friedreich? Le Prof. Monnier ne le croit plus aujourd'hui, et nous ne le pensons pas d'avantage. Il manque au tableau clinique plusieurs symptômes importants qui sont, il est vrai, en majorité d'apparition plus tardive (troubles de la parole et de la sensibilité; déformations typiques bien développées; mouvements spontanés caractéristiques; signe de Babinski). D'autre part, si le début de l'affection correspond à la maladie classique pour ce qui est de l'âge de la fillette, sa localisation aux extrémités supérieures, l'absence du caractère familial, et surtout la vitesse d'installation des symptômes aux jambes. leur aggravation et leur régression rapides, enfin la guérison, laissent supposer que nous avons à faire à un syndrome de Friedreich, tel que peuvent le réaliser d'autres affections. Dans le cas présenté par le Prof. Monnier et relaté par nous, il s'agit à notre avis d'une polyradiculite de Guillain-Barré. Nous sommes amenés à le penser puisque le patient a guéri et que les symptômes consistèrent en des déficiences motrices. Notre opinion est confirmée par le résultat de la ponction lombaire et spécialement par la dissociation albumino-cytologique. Cependant, malgré cette grave restriction, il faut souligner l'action particulièrement favorable sur une lésion importante du système nerveux central de l'Ephynal, dont l'application a, à deux reprises, coïncidé avec une amélioration.

Observation personnelle

Anamnèse familiale: Notre patient Franz Br. est le dernier de quatre enfants. Il a trois sœurs plus âgées, dont la seconde, Margrit, est aussi atteinte de maladie de Friedreich. L'aînée, Marie, 27 ans, jouit d'une bonne santé; elle est mariée depuis deux ans et a donné en septembre 1946 le jour à une fillette qui paraît normale et se développe bien. La dernière sœur de notre

malade est née en 1925; c'est une solide jeune femme dont l'état de santé est aussi excellent. Les parents sont agriculteurs. La mère de 53 ans n'a jamais eu d'affection sérieuse; ses quatre grossesses se sont déroulées normalement et les accouchements se sont passés sans complication. Le père Albert est son aîné de deux ans; sa santé a toujours été bonne. On ne retrouve dans l'ascendance ni tuberculose, ni carcinome, ni maladie nerveuse, à l'exception peut-être d'un cas de surdité progressive chez le grand-père maternel de Madame Br.

Margrit Br. est née en 1923. Elle aurait fait une rougeole et une coqueluche dans sa première enfance. A l'âge de quatre ans, ses parents remarquent qu'elle n'entend pas très bien. Le début de la maladie paraît remonter à 1929, lorsque la petite a commencé à se fatiguer rapidement à la marche. Nous trouvons dans l'observation de la Clinique Infantile de Bâle, séjour en 1933, que depuis une année la patiente ne marche déjà plus sans aide; qu'une scoliose est apparue en 1931; les fonctions auditives présentent des variations irrégulières; la parole est devenue scandée; le sommeil aurait été très agité dans la période qui précède l'hospitalisation. La malade est une grande fille très maigre; la musculature n'est que faiblement développée. L'intelligence semble bonne, mais il existe des anomalies de caractère; ainsi pendant l'examen de l'otologiste, la petite s'est refusée à répéter la moindre phrase. La démarche est tabétocérébelleuse; les écarts de direction se produisent le plus souvent vers la droite; la base de sustentation est élargie. Dans la station assise on constate une insécurité et des balancements compensatoires qu'augmente l'occlusion oculaire. Le signe de Romberg est positif; la station sur un seul pied impossible. L'innervation du visage est symétrique, mais son expression est figée. Il n'y a pas de paralysie des muscles oculaires; le fonds d'œil est parfaitement normal; les pupilles réagissent à la lumière et à l'accommodation; il n'y a pas de nystagmus, ni spontané, ni provoqué. La scoliose dorsale est à convexité gauche. L'hypotonie musculaire est générale et la force est partout diminuée. Les réflexes tendineux sont tous abolis; les réflexes cutanés abdominaux conservés, et le signe de Babinski bilatéral. Les sensibilités tactile et thermique sont intactes. Une radiographie de la colonne vertébrale montre une spina bifida.

Le Professeur Wieland a posé le diagnostic de maladie de Friedreich, et a prescrit un traitement de rééducation motrice dont les résultats n'ont pas été appréciables. Après quatre mois la malade a quitté la clinique de Bâle.

Depuis le retour à la maison, l'évolution de la maladie a continué et s'est précipité avec la puberté. La surdité s'est établie définitivement. La patiente est devenue grabataire depuis sa quatorzième année.

Actuellement: elle reste étendue sur une chaise-longue soutenue par des coussins, la tête penchée sur la poitrine, regardant son entourage d'une air hébété. Spontanément elle exécute quelques rares mouvements de la tête qui est mobile dans toutes les directions, et des cuisses (flexion et extension, abduction et adduction lentes et incomplètes). Si on lui tend un objet, ses bras ont de la peine à quitter leur position de repos pour s'élever un peu dans l'air; malgré ses efforts visibles, elle les laisse bientôt retomber. La motilité des épaules est relativement bonne, mais leurs mouvements sont très réduits. Les jambes restent immobiles. Les essais de préhension révèlent une ataxie des extrémités supérieures; mais on ne peut parler de dysmétrie. L'épreuve du trilon sur le genou opposé est impossible. Lorsqu'on essaie de mobiliser les membres, on est surpris par la rigidité de la musculature; la résistance à ces tentatives s'efface bientôt par la répétition des mêmes mouvements, mais au repos l'hypertonie musculaire se rétablit rapidement. Il existe quelques mouvements spontanés choréiformes: grimaces du visage, petites salutations de la tête. Les membres de la malade montrent une fonte musculaire particulièrement forte aux jambes bien que les conditions ne semblent meilleures aux bras et à la ceinture scapulaire que grâce à la richesse du tissu graisseux sous-cutané. L'énergie musculaire répond à ce degré de développement, c'est-à-dire qu'elle est très faible. Les réflexes tendineux sont abolis; le réflexe médiopubien ne donne aucune réponse; le signe de Babinski est positif des deux côtés; les ré-

flexes de Gordon, d'Oppenheim, de Rossolino, et de Mendel-Bechterew sont positifs des deux côtés; les réflexes cutanés abdominaux réagissent faiblement. La déformation des pieds correspond au deuxième type décrit par Soca dans la maladie de Friedreich (équinième marqué; voûte plantaire exagérée; racourcissement antéro-postérieur; orteils en flexion); abandonnée à elle-même, la main prend une attitude de griffe, grâce à l'hypertension des premières phalanges et à la flexion des suivantes; le pouce s'écarte des autres doigts; la cyphoscoliose dorsale à convexité gauche atteint un degré considérable. Les sensibilités tactile, thermique et douloureuse paraissent normales; nous ne pouvons pas en dire autant des sens des attitudes, des mouvements et de la vibration car les réponses de la malade sont imprécises. Nerfs craniens: on découvre à l'ophtalmoscope une atrophie temporale de la papille des deux yeux; le champ visuel paraît rétréci. L'odorat et le goût sont indemnes. Les mouvements des globes oculaires normaux; les pupilles rondes et égales réagissent à la lumière et à l'accommodation; pas de nystagmus. L'innervation motrice et sensible du visage est bonne. Pas de trouble de la déglutition; le réflexe pharyngé fonctionne normalement. La langue bien mobile ne présente ni atrophie, ni fibrillation. La surdité est quasi complète. Les systèmes circulatoire, respiratoire, digestif et urogénital ne montrent aucune anomalie si ce n'est des troubles vasomoteurs des jambes qui depuis le genou sont froides et pâles.

Un rapide examen des sœurs aînée et cadette de notre malade n'a permis de constater aucune particularité de la démarche, de la station et des réflexes tendineux et cutanés; il n'y a pas non plus de nystagmus.

Anamnèse personnelle: Franz est né en mai 1931; il a fait ses premiers pas au début de sa deuxième année; sa première enfance s'est déroulée normalement, mais il a eu les oreillons, la rougeole et une otite moyenne. À l'âge de 5 ans, il tombe dans la grange de ses parents et serait resté quelques minutes sans connaissance. Alors qu'il était petit il a accompagné son père dans ses randonnées de chasseur, sans jamais se plaindre d'une fatigue excessive. La famille a de la peine à préciser la date de début de l'affection. En tout cas pendant que sa sœur était en observation à la Clinique Infantile de Bâle, Franz a été examiné par le Prof. Wieland qui n'a rien trouvé de suspect. Jusqu'à 7 ans notre patient a vécu comme les garçons de son âge, travaillant et jouant dans son village. À cette époque il entre à l'école, et il semble que ce soit la gymnastique qui lui ait révélé une trop grande fatigabilité; il exécute les mêmes exercices que ses camarades mais s'épuise rapidement; dans les jeux il recherche de lui-même les postes les moins pénibles, par exemple au football, il défend les buts. À 9 ans, par contre, il n'est plus capable de sauter comme ses amis. La date d'apparition de l'ataxie est impossible à découvrir car les parents paraissent avoir rapporté tous les troubles à une faiblesse musculaire dont leur a parlé un médecin.

Status: Démarche: Lorsque notre malade marche seul dans un pré, il avance d'abord lentement en chancelant; les bras légèrement écartés du tronc pendent le long de son corps sans se balancer; de temps en temps ils s'en éloignent à la recherche d'un point d'appui imaginaire, ou pour rétablir l'équilibre compromis. La tête est penchée sur la poitrine et exécute de petits mouvements de salutation, tandis que le tronc vacille un peu de gauche et de droite. Les jambes sont soulevées avec une certaine brusquerie; le pied à angle droit quitte le sol et s'y repose sans se fléchir davantage. L'allure générale de la marche donne une impression disgracieuse d'automate. Bien que l'on voie parfois le pied hésiter dans l'air et osciller de tous les côtés, les échappées latérales sont rares.

Ces troubles sont beaucoup plus nets lorsque Franz progresse dans une chambre; le manque de place l'empêche de régler sa vitesse et de trouver son équilibre; les objets à côté desquels il passe, l'invitent à prendre appui. L'axe de progression est plus souvent brisé par des écarts latéraux et il tombe parfois alors qu'en plein air il parvient presque toujours à éviter la chute. L'occlusion oculaire rend la marche plus difficile, et il est intéressant de voir le patient incapable d'avancer sans s'appuyer aux murs du corridor qui conduit

à la porte d'entrée de la ferme familiale, parce qu'il y règne une obscurité quasi complète.

Station debout: elle est possible sans aide. L'élargissement de la base de sustentation est notoire; si le malade rejoint les talons, les oscillations du tronc deviennent plus étendues et plus violentes; il tombe quelquefois et de préférence vers la gauche. Il ne peut se tenir que pendant de courts instants sur un seul pied, le plus longtemps sur le droit.

Lorsqu'il est étendu sur son lit, il exécute tous les mouvements et les anomalies que ceux-ci présentent sont plus frappantes aux extrémités inférieures qu'aux bras. Seule l'extension complète de la jambe est impossible, car le genou forme un petit angle avec la cuisse. Dans l'épreuve du talon sur le genou, le début du mouvement est soudain, la jambe hésite, et prend tout à coup la bonne direction; le pied remonte trop haut sur la cuisse, redescend, plane un moment avec de se poser sur la rotule; puis il glisse lentement et par saccade le long de la crête du tibia; l'hésitation est plus forte à droite. Ces troubles des mouvements se retrouvent aux extrémités supérieures et l'on peut distinguer de l'hypermétrie, de l'asynergie et de l'adiodochinésie; spécialement dans l'épreuve de l'index sur la pointe du nez, dans celle de Barany où l'on note une déviation des doigts vers la gauche, et lorsqu'on demande au malade d'exécuter alternativement des mouvements rapides de pronation et de supination de la main. Des tâches plus difficiles telles que ramasser une aiguille, fermer un bouton ou attacher un soulier sont accomplies avec attention mais aussi avec lenteur et grande difficulté.

L'expression du visage est figée et les rares grimaces passagères qui déforment le nez, la bouche, ou les sourcils, ne font que renforcer l'aspect borné et débile qui ne correspond nullement à l'intelligence de notre patient. Les muscles du tronc, de l'abdomen et des extrémités sont parcourus de secousses brèves assez fréquentes. La tonicité musculaire est partout diminuée.

La force musculaire semble peu développée, ce qui correspond à l'état de la musculature. En effet, les jambes vues de face sont deux fuseaux; le triceps sural dépasse à peine le bord interne du tibia; la loge antéro-externe n'est pas mieux remplie; le volume de la cuisse n'est pas non plus considérable; les masses musculaires du thorax long et étroit ne sont relativement pas plus développées, et les extrémités supérieures ne présentent pas de meilleures conditions. Cette diminution de la musculature ne prédomine pas à certain segments comme c'est le cas dans les atrophies musculaires progressives, mais elle est uniforme et généralisée. On peut y voir une insuffisance constitutionnelle de l'appareil moteur d'autant plus frappante que les autres membres de la famille, à l'exception de Margrit, sont tous des pycniques.

Réflexes tendineux: les réflexes achilléens, patellaires et bicipitaux sont abolis des deux côtés; le cubitopronateur, le radiofléchisseur et le tricipital sont conservés aux deux bras. Le réflexe médiopubien manque; on n'obtient ni une réponse crurale, ni une réponse abdominale.

Le réflexe cutané plantaire montre une extension des deux côtés. Les crémasteriens sont vifs et les abdominaux à l'exception du supérieur gauche font défaut. Le réflexe d'Oppenheim est positif à gauche, douteux à droite; celui de Gordon est négatif des deux côtés. Les réflexes de Mendel-Bechterew et de Bing sont indifférents.

La sensibilité tactile est intacte; il n'existe pas de faute de localisation, ni de retard dans la perception. On note quelques erreurs de discrimination à la jambe. La sensibilité douloureuse ne montre pas de modification. Le malade confond quelquefois les sensations de chaud et de froid à la face interne de la jambe dans son tiers inférieur. Pas de trouble de la stéréognosie. Le sens des attitudes paraît indemne. On découvre quelques erreurs dans l'appréciation des mouvements passifs des orteils des deux pieds; et le patient hésite parfois longtemps avant de répondre. La perception du diapason est bonne, mais raccourcie aux orteils et aux malléoles. La sensibilité pondérable est intacte.

Franz ne se plaint ni de céphalées, ni de vertiges, ni de douleurs lancinantes; mais il a ressenti souvent, il y a quelques semaines, dans son lit des crampes violentes dans les triceps suraux.

Lorsque le malade est assis les jambes pendantes, on constate un pied-bot équino-varin avec raccourcissement antero-postérieur, augmentation de la voûte plantaire et saillie des tendons des extenseurs à la face dorsale; les premières phalanges sont en hypertension, surtout celle du gros orteil, mais elles ne sont pas fixées dans cette position et tous les mouvements passifs sont possibles, quoique la flexion plantaire et l'extension soient limitées.

La colonne vertébrale présente une cyphoscoliose dorsale à convexité droite. Les mouvements de la tête ont une amplitude normale et le menton touche facilement le sternum.

Dans la position du serment de la main, le carpe fait une saillie dorsale; les espaces intermétacarpiens sont trop creusés; les phalanges prolongent la ligne des métacarpiens, à part la première du cinquième doigt qui forme un coude en hyperextension.

La parole: le débit est plutôt lent et saccadé; la prononciation, un peu épaisse, est relativement bonne. Les intonations tantôt claires, tantôt graves et rauques surprennent.

Nerfs craniens: la vision, l'odorat et le goût ne présentent aucune altération. Les pupilles sont rondes et égales, réagissent à la lumière et à l'accommodation. Les mouvements des globes oculaires sont normaux; il n'y a pas de paralysie des muscles extrinsèques. Le fond d'œil est normal. On observe un nystagmus, par moment spontané, mais qu'il faut le plus souvent provoquer. L'innervation du visage est symétrique; la sensibilité y est indemne. Le réflexe pharyngé fonctionne bien; il n'y a pas de trouble de la déglutition. La langue est mobile dans toutes les directions; elle n'est le siège d'aucune atrophie mais de mouvements athétichoréiformes, surtout dans sa moitié droite. L'examen du labyrinthe pratiqué par le Dr. Iselin de la Clinique otorhinolaryngologique du Bürgerspital montre des réactions normales à l'excitation calorique.

Système cardio-vasculaire: on ne voit pas de cyanose, mais une nette dyspnée d'effort. Depuis leur tiers inférieur les jambes sont pâles, froides et humides même au milieu de l'été. A la percussion, la limite droite du cœur dépasse le bord du sternum d'un travers de doigt, et la gauche s'arrête à la ligne médioclaviculaire. Le choc de la pointe se palpe dans le sixième espace intercostal. Le rythme est rapide; le nombre des pulsations varie d'un examen à l'autre, mais n'est jamais descendu au-dessous de 90 et monté en général à 116 et 120. Les bruits sont plutôt faibles; on entend un souffle systolique qui s'étend sur toute l'aire cardiaque avec un maximum au niveau du deuxième espace intercostal à gauche du sternum, mais dont l'intensité varie suivant la position du malade. La tension artérielle est de 115/60.

Système respiratoire: au repos la respiration est tranquille et régulière. Passage nasal libre. A la percussion les bases des poumons atteignent en arrière la hauteur à droite de la dixième, à gauche de la onzième apophyse épineuse. La sonorité est normale à gauche, augmentée à droite. Fremitus vocal normal. A l'auscultation, murmure vésiculaire physiologique.

Système digestif: la langue est bien colorée. L'état de la dentition laisse à désirer. Pas d'aigreur, ni de renvoi, ni de foetor. A la palpation les parois abdominales sont souples et indolores; pas de résistance pathologique. Le foie ne dépasse pas le rebord costal dans la ligne mamillaire; la rate est impalpable, ne paraît pas agrandie à la percussion. Les selles sont régulières, bien formées et de coloration normale.

Système urogénital: Les loges rénales sont souples et indolores. Les testicules occupent le sac scrotal et sont de dimensions petites. L'orifice urétral et le prépuce ne présentent pas de particularité.

Electrocardiogramme (PD. Dr. Merkelbach): Les tracés montrent une tachycardie sinusale d'une fréquence de 140; un type à prédominance droite; l'onde T est basse dans les trois dérivations, négative dans la dernière. Le complexe QRS est croché dans toutes les dérivations. L'ECG parle pour une atteinte diffuse importante du myocarde.

Radioscopie: les sinus sont libres; les sommets s'éclaircissent bien; la transparence des champs pulmonaires est normale. Le cœur paraît légèrement agrandi des deux côtés.

Examen électrique de l'excitabilité neuromusculaire: il montre des réactions qualitatives normales: la contractibilité musculaire n'est pas trop lente; l'excitabilité au courant faradique est conservée; pas d'inversion de la formule d'excitabilité au courant galvanique. Nous n'avons pas pu mesurer les chronaxies motrices.

Les urines ne contiennent ni sucre ni albumine.

Nous n'avons pas pratiqué de ponction lombaire.

Le traitement vitaminé et ses résultats

L'application des vitamines E et B₆ chez notre malade s'est faite par la voie orale et par injections intramusculaires. Les préparations employées sont l'Éphynal et le Benadon-Roche que la maison Hoffmann-La Roche a mis à la disposition du Prof. A. Hottin-g er. Le traitement a commencé en octobre 1945. Notre patient a reçu d'abord pendant trois mois de l'Éphynal seulement, à raison de 4 comprimés de 10 mg. par jour. Dès février 1946 on prescrit sous la même forme 60 mg. par jour de Benadon jusqu'au mois d'avril. On passe alors aux injections intramusculaires de ce produit: 3 ampoules de 50 mg. par semaine; et de juillet à novembre c'est 1 ampoule qui est injectée tous les deux jours. Enfin on recourt à un cure combinée de vitamine E (1 ampoule de 30 mg. chaque jour) et de Benadon (50 mg. tous les trois jours). Nous avons vu Franz Br. pour la première fois au printemps 1946 et l'avons suivi depuis en effectuant des contrôles neurologiques réguliers.

Nous voulons parler maintenant de l'évolution qu'a suivie la maladie depuis l'installation de la vitaminothérapie et donner les résultats que nous avons obtenus. Nous nous sommes efforcés de rester le plus objectifs possible et de baser notre jugement sur des critères positifs et quantitatifs; malheureusement ils ne pouvaient pas être très nombreux. Pour le reste nous avons dû nous en remettre aux dires des membres de la famille et de l'entourage. Nous avons porté notre attention spécialement sur les points suivants:

1. Contrôle de la force musculaire par le dynamomètre.
2. Contrôle de la trophicité musculaire par mensurations directes.
3. Examen des réflexes tendineux.
4. Examen des troubles de la sensibilité.
5. Estimation du tonus musculaire.
6. Observation des troubles des mouvements et de l'équilibre; des mouvements spontanés; des déformations classiques et de l'état général.

Les contrôles de la force musculaire au dynamomètre ne nous ont permis aucune constatation; elle n'a pas changé pendant tout

le temps où nous avons traité notre malade. Les valeurs obtenues pour la pression de la main ont été:

main droite: 20,5 kg.

main gauche: 25,5 kg.

De même la trophicité musculaire ne s'est pas modifiée. Les mensurations nous ont toujours donné des résultats identiques:

	droite	gauche
Membres supérieurs		
Bras	19,5 cm.	19,5 cm.
Avant-bras	22 cm.	22,5 cm.
Membres inférieurs		
15 cm. au-dessous du bord supérieur de la rotule	24 cm.	24 cm.
10 cm. au-dessus du bord supérieur de la rotule	28,5 cm.	28 cm.
20 cm. au-dessus du bord supérieur de la rotule	33,5 cm.	33,5 cm.

Les réflexes tendineux se sont modifiés lentement. Celui d'O p - p e n h e i m est devenu bilatéral; celui de M e n d e l - B e c h t e r e w se dessine mieux actuellement, surtout au pied gauche.

Quant à l'examen de la sensibilité il nous a donné quelques constatations particulières; les troubles décelés ne se sont pas notoirement étendus ou aggravés; mais il s'est formé deux petites zones hypoesthésiques sur la face dorsale du pied à la base des deuxième et troisième orteils à gauche, et sur le flanc extérieur des quatrième et cinquième orteils de l'autre côté. La perception du diapason est maintenant plus courte au genou droit qu'au gauche. L'hypotonie musculaire n'a pas changé.

L'observation neurologique a révélé quelques modifications; les caractères principaux de la démarche restent les mêmes, mais nous avons vu une légère accentuation de certains symptômes; les échappées latérales sont devenues plus nombreuses sans qu'il se produise jamais d'entrecroisement des jambes; les bras servent plus souvent de balanciers; les titubations sont plus fortes; l'allure générale a gardé cet aspect d'automate qui nous a frappés dès le premier examen; l'axe de progression festonne davantage; Franz bute maintenant plus fréquemment et tombe aussi, même en plein air. Aux extrémités supérieures les anomalies des mouvements ne se sont pas aggravées; l'exécution de tâches délicates nécessite toujours le même temps et la même concentration; on ne peut pas dire que notre malade éprouve plus de peine à ramasser une aiguille, à boutonner sa chemise ou à découper avec des ciseaux l'annonce d'un journal. Quant à l'écriture qui constitue un test précieux, il nous a

été impossible de confirmer les améliorations que l'instituteur de Franz aurait remarquées; son aspect général n'a pas évolué; l'alignement est bon; chaque mot est bien isolé des autres par des espaces réguliers; les lettres sont toutes lisibles; mais les traits présentent un manque de fermeté et traduisent une hésitation qui n'a ni augmenté ni diminué. Dans la station verticale l'élargissement de la base de sustentation est plus considérable; les oscillations du tronc ont pris plus d'ampleur et les tendances à la chute sont plus marquées. Si le patient rejoint les talons il tombe plus facilement; la station sur un seul pied est impossible. L'épreuve du talon sur le genou opposé ne s'est pas modifiée; celle de Barany et celle de l'index sur la pointe du nez offrent les mêmes troubles sans que l'intensité en soit accentuée. Les mouvements spontanés du visage, du tronc, de la tête, et les secousses musculaires involontaires ont diminué depuis le premier examen. Les déformations de la colonne vertébrale, des pieds et des mains n'ont pas changé.

Nous n'avons pas vu d'heureux effet de la vitaminothérapie sur l'état général tel qu'on l'a observé dans les cas de sclérose latérale amyotrophique et dans les dystrophies musculaires progressives; au contraire, Franz nous a paru devenir plus déprimé, presque indifférent; ce qu'expliquent peut-être son âge et les conditions dans lesquelles il vit, puisqu'il a sous les yeux sa sœur Margrit, tableau du sort qui le menace. Sans qu'il soit nécessaire de le lui répéter, il s'étend actuellement après les repas; évite de sortir et fréquente l'école de son village sans trop se mêler à ses camarades qui pourtant l'aident gentiment et sans moquerie. Cet éloignement il l'excuse en disant qu'il se sent plus vite fatigué qu'autrefois et qu'il préfère se reposer en restant à la maison.

Nous voyons que malgré l'apport massif des vitamines E et B₆ l'état de notre malade s'est aggravé. La seule amélioration objective que nous ayons pu observer, est la diminution des mouvements spontanés. Faut-il admettre là un succès du traitement ou Franz s'est-il simplement habitué à notre présence et à nos examens? Nous ne voulons pas trancher cette question; le changement a été assez marqué pour que nous le relations; cependant nous penchons pour la seconde hypothèse.

L'échec de notre médication est-il complet? A ce propos deux points nous paraissent mériter quelque attention; tout d'abord l'âge de notre malade; ensuite l'évolution de la maladie chez sa sœur Margrit.

La puberté appartient aux causes occasionnelles et favorisantes de la maladie de Friedreich; elle peut en déclencher ou en accélérer la marche. Or Franz atteint sa seizième année et chez lui les caractères sexuels secondaires sont formés. Notre obser-

vation qui s'étend sur deux ans a coïncidé avec cette période critique; mais on ne peut pas dire que d'après ce que nous avons vu l'accentuation des symptômes de l'affection en ait été précipitée; l'aggravation s'est faite si lentement qu'elle a plus ou moins échappé à l'entourage de notre patient.

Le développement d'une maladie héréditaire tend à revêtir dans une famille une forme identique chez les individus qu'elle frappe. Or il est indéniable que l'affection s'est déroulée plus rapidement chez Margrit Br. que chez son frère; il est vrai que les premiers symptômes ont été plus précoces, mais la petite est devenue grabataire dès sa quatorzième année, c'est-à-dire peu après sa puberté.

Cette lenteur et, par comparaison avec le cours de la maladie chez sa sœur, ce retard de l'évolution chez Franz sont ils dûs à la vitaminothérapie? Nous nous contentons de poser la question, mais nous ne pouvons y répondre, bien qu'admettre cette influence nous paraisse faire preuve d'un optimisme thérapeutique exagéré.

Quelle pouvait être l'action des vitamines E et B₆ dans le traitement de l'ataxie héréditaire? Rien ne permet d'attendre sous l'influence des vitamines une régénération de la substance détruite dans le système nerveux central; tout au plus est-on en droit d'espérer un ralentissement du processus dégénératif, plus probablement un retardement de son déclenchement ou de son extension à de nouveaux éléments nerveux, auxquels leur plus haute teneur en vitamines assurerait un métabolisme plus stable et une résistance plus considérable. S'il existe des améliorations comme dans les cas de Ricotti et du Prof. Monnier, on peut les expliquer par un meilleur fonctionnement, au milieu des faisceaux attaqués déjà par la sclérose, des fibres dont la destruction n'est pas encore totale.

L'idée d'une influence heureuse de la vitaminothérapie sur la maladie de Friedreich se justifie parfaitement pour autant qu'on n'en attende pas une guérison miraculeuse. Notre insuccès vient peut-être de ce que cette médication n'a été appliquée qu'à un stade avancé. Nous ne prétendons d'ailleurs pas établir un jugement définitif car un seul cas n'autorise pas une telle généralisation; mais la rareté des hérédo-ataxies nous a incités à donner les résultats obtenus qui peuvent s'ajouter aux publications précédentes et attendre d'être confirmés.

Conclusions

1. Nous avons donné dans l'introduction une description rapide de la maladie de Friedreich en clinique et en anatomie pathologique.

2. Nous avons passé en revue les principaux caractères de vitamines E et B₆ et leurs possibilités d'application en neurologie.

3. Nous avons repris une observation d'un syndrome de Friedreich faite par le Prof. Monnier qui relate une amélioration des symptômes sous l'effet de l'Ephynal-Roche.

4. Nous avons suivi un cas d'hérédo-ataxie dont les premières manifestations sont apparues à 6 ans; la symptomatologie est classique avec anomalies des mouvements et des réflexes tendineux et cutanés; troubles de la station et de la sensibilité; déformations caractéristiques de la colonne vertébrale et des pieds; nystagmus et troubles de la parole; le caractère familial est présent, puisque de quatre enfants deux sont atteints; le diagnostic est certain. Le patient a été traité depuis sa quatorzième année pendant 2 ans par les vitamines E (*Ephynal-Roche*) et B₆ (*Benadon-Roche*). Nous n'avons constaté aucune amélioration et la maladie a poursuivi son cours.

BIBLIOGRAPHIE

1. *Abderhalden, R.*, Vitamine, Hormone, Fermente. Berlin-Wien 1943. —
2. *Achard, Ch., Bertrand, I., Escalier, A.*, Rev. neurol. 1932, 39, 345. — 3. *Antopol, W. & Schotland, C.*, Amer. med. Ass. 1940, 114, 1058. — 4. *Atzert, W.*, Wien. med. Wschr. 1941, 91, 842. — 5. *Aubineau & Lenoble*, Rev. neurol. 1901, 8, 393. — 6. *Babinski, P., Vincent M. & Jarkowski, L.*, Rev. neurol. 1912, 19, 463. — 7. *Bang, J., Einarson, L., Fog, M. & Ringsted, A.*, Nord. Medicin 1941, 10, 1201. — 8. *Barker, A. B.*, J. Amer. Med. Ass. 1941, 116, 2483. — 9. *Barrenschén, H. K.*, Wien. klin. Wschr. 1941, 89, 659. — 10. *Bauer & Gy*, Rev. neurol. 1907, 14, 97. — 11. *Bäumlein, H.*, Über familiäre Erkrankungen des Nervensystems. Diss. Basel 1901. — 12. *Baum, H.*, Archiv f. Psych. 1922, 64, 513. — 13. *Bennelli, Zucarelli, Fourteau & Donati*, Marseille Médical 1927, 20. — 14. *Bicknell, F.*, Lancet 1940, 10. — 15. *Bielschowsky, E.*, Zschr. f. Neurol. 1934, 150, 373. — 16. *Biémond, A.*, Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1928, 104, 113. — 17. *Bing, R.*, Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1904, 26, 163. — 18. *Bing, R.*, Dsch. Archiv klin. Med. 1905, 83, 199. — 19. *Bing, R.*, Les maladies nerveuses en trente leçons. Paris-Genève 1924, 157. — 20. *Blakeslee, G. A.*, J. Nervous a. Mental Dis. 1942, 96, 184. — 21. *Blomskow, Ch. & von Kaula, K. M.*, Klin. Wschr. 1941, 20, 546. — 22. *Bonnus, G.*, Contribution à l'étude de la maladie de Friedreich à début tardif. Thèse, Paris 1898. — 23. *Borges, H.*, Neurol. Zbl. 1934, 77, 531. — 24. *Brouwer, B.*, Dsch. Zschr. Neurol. 1933, 148, 321. — 25. *Butturini, U.*, Giorn. Clinica medica 1944, 4, 1. — 26. *Castex, M.*, Zbl. Neurol. u. Psych. 1941, 69, 653. — 27. *Cestan & Sicard*, Rev. neurol. 1903, 10, 1118. — 28. *Chauchard, P.*, Bull. acad. med. 1943, 124, 369. — 29. *Chick, H., El Sadr & Worden A. N.*, Biochem. J. 1940, 34, 595. — 30. *Chick, H., Macrae, T. F., Martin A. J. P. & Martin, J.*, Biochem. J. 1938, 32, 2207. — 31. *Chretien, H.*, Kreatinurie und ihre Beeinflussbarkeit durch Vitamin E und Dijodtyrosin. Diss. Basel 1944. — 32. *Claude & Rouillard*, Rev. neurol. 1913, 20, 1, 705. — 33. *Clauss, O.*, Zschr. Neurol. 1924, 94, 294. — 34. *Curtius, F., Störing, F. K. & Schönberg, K.*, Zschr. Neurol. 1935, 153, 719. — 35. *Darré, J., Mollaret, P. & Landowski, L.*, Rev. neurol. 1933, 40, II, 782. — 36. *Delbarre, F. & Marnay, G.*, Semaines Hôp. Paris 1945, 21, 1251. — 37. *Delbeke & von Bogaert, J.*, de Neurol. 26, 7. — 38. *Demole, V. & Pfaltz H.*, Praxis 1940, 60, 464. — 39. *Demole, V. & Pfaltz, H.*, Schw. med. Wschr. 1939, 69, 123. — 40. *Demoulin, P. J.*, Absence de caractère familial et étiologie infectieuse dans certains cas de maladie de Friedreich. Thèse, Lille 1902. — 41. *Denker, P. J. & Scheinmann, L.*, J. Amer. Med. Assoc. 1941, 116, 1893. — 42. *Donovan, G. E.*, Lancet 1940, 239, 162. — 43. *Euler & Malmberg*, Zschr. Vitaminf. 1937, 8, 325. — 44. *Donzallaz, E. & Monnier, M.*, Praxis 1941, 61, 668. — 45. *Estable, Cl.*, Rev. neurol. 1932, 39, I, 765. — 46. *Elvehjem, L. A.*, Nutrition Reviews 1946, 1, 1. — 47. *Fahrenbuch, E.*, Psych. neur. Wschr. 1932, 34, I, 97. — 48. *Ferrebee, J. W., Klingmann, W. O. & Frantz,*

A. M., J. Amer. Med. Assoc. 1941, 116, 1895. — 49. Fitzgerald & Mac Ardle, Brain 1941, 64, 19. — 50. Klinker, R., Zschr. Vitaminf. 1940, 10, 311. — 51. Franchescetti, Ophthalmologica 1944, 107, 1. — 52. Franchescetti & Klein, Sozialanthropol. und Rassenhygiene 1941, 16, Nr. 3/4. — 53. Frenkel & Dide, Rev. neurol. 1913, 20, 1, 729. — 54. Frey, K., Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1912, 44, 351. — 55. Frin, H., Nervenarzt 1941, 14, 172. — 56. Friedmann, Über die sporadische Form der Friedreichschen Ataxie. Gießen 1910. — 57. Friedreich, Virchows Archiv 1863, 27, 1. — 58. Friedreich, Virchows Archiv 1876, 68, 145. — 59. Friedreich, Virchows Archiv 1877, 70, 140. — 60. Gallotti, O., Rev. neur. 1928, 35, II, 758. — 61. Gianelli, A., Monatsschr. Psych. u. Neurol. 1911, 30, 32. — 62. Glanzmann, E., Zschr. Vitaminf. 1944, 15, 140. — 63. Glanzmann, E., Schw. med. Wschr. 1943, 73, 1413. — 64. Glanzmann, E., Praxis 1943, 63, 912. — 65. Gökey, F. K., Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1936, 139, 90. — 66. Görter, F. J., Zschr. Vitaminf. 1936, 5, 1. — 67. Gratiot, J., Contribution à l'étude de la maladie de Friedreich. Diss. Paris 1927. — 68. Guillain, G., Bull. acad. med. Paris 1942, 126, 95. — 69. Guillain, G., Bertrand, I. & Godet-Guillain, J., Bull. acad. med. 1942, 126, 95. — 70. Guillain, G. & Mollaret, P., Rev. neur. 1930, 37, I, 248. — 71. Guillain, G. & Mollaret, P., Presse med. 1932, II, 1621. — 72. Guillain, G. & Mollaret, P., Presse méd. 1933, II, 1417. — 73. Guillain, G. & Mollaret, P., Zbl. Neur. 76, 539. — 74. Guillain, G., Mollaret, P. & Aubry, M., Rev. neur. 1935, 63, 36. — 75. Günsalus & Bellamy, J. biol. Chem. 1944, 155, 357. — 76. Hanhart, E., Schw. Arch. Neurol. 1923, 13, 297. — 77. Hanhart, E., Schw. med. Wschr. 1923, 139. — 78. Hanhart, E., Schw. med. Wschr. 1924, 1143. — 79. Harris, M. M., Amer. J. med. Sci. 1944, 202, 258. — 80. Hassin, G., Archiv of Neurol. 1938, 39, 116. — 81. Hilden, H., Nord. Med. 1941, 10, 412. — 82. Hoffmann, J., Zschr. Psych. u. Neurol. 1899, 41, 4. — 83. Hoffmann, J., Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1918, 60, 179. — 84. Hoffmann, J., Med. Wschr. 1895, pg. 174. — 85. Hottinger, A., Schw. med. Wschr. 1941, 71, 1276. — 86. Hottinger, A., Ann. Paediatrici 1941, 156, 129. — 87. Hottinger, A., Ann. Paediatrici 1941, 156, 174. — 88. Jolliffe, N., J. Amer. med. Assoc. 1941, 117, 1498. — 89. Jolliffe, N. & Rosenblum, J. Amer. med. Assoc. 1941, 117, 2245. — 90. Kahler, O. & Pick, A., Archiv Psych. 1878, 8, 251. — 91. Kalinowsky, L., Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1929, 108, 293. — 92. Klippel & Durante, Rev. neur. 1892, p. 745. — 93. Knorr, A., Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1930, 114, 1. — 94. Köhne, G., Dsch. med. Wschr. 1941, 67, 177. — 95. Kowalski, I., Die Friedreichsche Ataxie im Lichte der Ergebnisse seit ihrer Entdeckung. Diss. Basel 1935. — 96. Krebs, A. & Mollaret, P., Rev. neur. 1931, 36, II, 82. — 97. Kuhn, P. & Wendt, G., Berliner Berichte 1938, 71, 1118. — 98. Kuhn, P. & Wendt, G., Berliner Berichte 1939, 72, 305. — 100. Kuhn, P. & Wendt, G., Berliner Berichte 1939, 72, 780. — 101. Kuhn, P., Westphal, M. & Wendt, G., Berliner Berichte 1939, 72, 309. — 102. Kulow, E. & Plachkina, A., Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1932, 123, 274. — 103. Landsbergen, F., Zschr. Neurol. 1912, 13, 525. — 104. Leber, R., Monatsschr. Kinderheilk. 1942, 88/89, 186. — 105. Leers, H. & Scholz, Ed., Zschr. Konstitutionslehre 1939, 22, 703. — 106. Lhermitte, J. & de Massary, J., Rev. neur. 1935, 63, 68. — 107. Lichstein, Günsalus & Umbreit, J. biol. Chem. 1945, 161, 311. — 108. Lichtenstein, H. & Knorr, A., Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1930, 114, 1. — 109. Lipschütz, D., Rev. neur. 1936, 65, 221. — 110. Loew, P., L'atrophie olivo-ponto-cérébelleuse. Thèse, Paris 1898. — 111. Londe, Maladies héréditaires du système nerveux central. De l'hérédotaxie cérébelleuse. Thèse, Paris 1895. — 112. Londe, Presse méd. 1895, p. 259. — 113. Lorrain, Paraplégie spasmodique familiale. Thèse, Paris 1898. — 114. Lux, E., Monatsschr. f. Psych. u. Neurol. 1937, 96, 211. — 115. Marcel, M. P., Schw. med. Wschr. 1944, 74, 481. — 116. Marie, P., Leçons sur les maladies de la moelle épinière. Paris 1892. — 117. Marie, P., Semaine méd. 1893, p. 444. — 118. Marie, P., Rev. neur. 1914, 22, I, 797. — 119. Marie, P. & Thiers, P., Rev. neur. 1912, 20, 599. — 120. Marinesco, G. & Tretiakoff, C., Rev. neur. 1920, 27, 113. — 121. Mathieu, P. & Bertrand, I., Rev. neur. 1929, 36, 721. — 122. Menault, B., De la main botte dans la maladie de Friedreich. Diss. Paris 1906. — 123. Menzel, P., Archiv Psych. 1891, 22, 160. — 124. Meyer & Zeligs, M. A., J. Amer. med. Assoc. 1941, 116, 2148. — 125. Mingazzini, Archiv Psych. 1899, 30, 917. — 126. Mollaret, P., La maladie de Friedreich. Paris 1929. — 127. Mollaret, P., Rev. neur. 1933, 40, I, 172. — 128. Mollaret, P., Rev. neur. 1939, 71, 603. — 129. Mollaret, P. & Bourguignon, G., Rev.

neur. 1930, 37, I, 456. — 130. *Mollaret, P. & Cachin, M.*, Rev. neur. 1934, 41, II, 583. — 131. *Mollaret, Robin, V. & Bertrand, I.*, Rev. neur. 1933, 40, I, 172. — 132. *Möller, E. F.*, Zschr. physiol. Chem. 1938, 254, 285. — 133. *Möller, E. F.*, Zschr. physiol. Chem. 1939, 260, 246. — 134. *Monnier, M.*, Zschr. Vitaminf. 1941, 11, 235. — 135. *Monnier, M.*, Praxis 1941, 61, 989. — 136. *Mozer, J. J.*, Rev. neur. 1938, 35, II, 305. — 137. *Müller, Dsch.* Zschr. Nervenheilk. 1907, p. 137. — 138. *Musso*, Riv. clin. di Bologna 1884, p. 865. — 139. *Neuweiler, W.*, Zschr. Vitaminf. 1946, 18, 70. — 140. *Nobécourt, Duhem, P. & Biré, P. R.*, Bull. Soc. Pédiatr. Paris 1927, 25, 445. — 141. *Nonne*, Archiv Psych. 1891, p. 283. — 142. *Nonne*, Archiv Psych. 1905, 39, 1225. — 143. *Olénoff, M.*, Essai sur l'hérédité dans la maladie de Friedreich. Thèse, Montpellier 1903. — 144. *Oppenheim*, Lehrbuch für Nervenkrankheiten. Berlin 1913. — 145. *Ostertag, E.*, Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1936, 139, 49. — 146. *Otonello, P.*, Ateneo Parm. 1939, 11, 403. — 147. *Paulian, D. & Tudor, M.*, Wien. Med. Wschr. 1939, 89, 482. — 148. *Pichler, E.*, Wien. med. Wschr. 1941, 74, 774. — 149. *Philippe & Oberthur*, Rev. neur. 1901, 8, 971. — 150. *Piton & Tiffeneau*, Acta Psych. et Neurol. 1943, 27, 1. — 151. *Pommé, B., Hugonot, G. & Lubineau, J.*, Rev. neur. 1931, 38, 638. — 152. *Quinke*, Deux observations citées en note par Friedreich (mémoire de 1876). — 153. *Ramsay, M. F.*, Med. Woman's J. 1941, p. 289. — 154. *Ravina, A. & Plichet, A.*, Presse méd. 1940, p. 887. — 155. *Raymond*, Bull. méd. 1908, p. 583. — 156. *Reid, Lepkowsky, Bonner & Tatum*, J. biol. Chem. 1944, 155, 299. — 157. *Ricotti O.*, Boll. del O. P. Poliambulanza Giuseppe Ronconi 1942, 16, 1. — 158. *Rosenblum, L. A. & Joliffe, N.*, J. Amer. med. Assoc. 1941, 117, 2245. — 159. *Rouffinet, C.*, Troubles oculaires dans la maladie de Friedreich et rétrécissement du champs visuel dans la syringomyélie et la maladie de Morvan. Thèse, Paris 1891. — 160. *Roussy, G. & Levy, G.*, Rev. neur. 1926, 33, 427. — 161. *Rütimeyer, L.*, Virchows Archiv 1883, p. 106. — 162. *Rütimeyer, L.*, Virchows Archiv 1887, 110, 215. — 163. *Sallus, F.*, Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1931, 122, 179. — 164. *Schaffer, K.*, Virchows Archiv 1923, 241. — 165. *Schaffer, K.*, Über das morphologische Wesen u. die Histopathologie der hereditären systematischen Nervenkrankheiten. Berlin 1926. — 166. *Schaffer, K.*, Archiv Psych. 1936, 98, 130. — 167. *Schloss, J.*, Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1932, 135, 201. — 168. *Schönberg, K.*, Über Friedreichsche Ataxie und Status dysraphicus. Diss. Berlin 1935. — 169. *Schültze, Fr.*, Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1893, 5, 103. — 170. *Schültze, Fr.*, Virchows Archiv 1880, 79, 132. — 171. *Schültze, Fr.*, Berl. klin. Wschr. 1894, 760. — 172. *Schwab & Skogland*, Lancet 1941, 61, 401. — 173. *Seeligmüller*, Archiv Psych. 1880, 10, 222. — 174. *Senator*, Berl. klin. Wschr. 1893, 491. — 175. *Sentis & Leenhardt*, Languedoc méd. 1919, 698. — 176. *Singer, M.*, Monatsschr. Psych. u. Neurol. 1910, 6. — 177. *Soca, Fr. V.*, La maladie de Friedreich. Thèse, Paris 1888. — 178. *Söderbergh*, Rev. neur. 1910, 17, 6. — 179. *Sœur*, Journ. Neurol. 1932, 33, 307. — 180. *Souques & Pasteur Vallery-Radot*, Rev. neur. 1912, 19, 634. — 181. *Spies, T. A., Béan & Ashe*, J. Amer. med. Assoc. 1939, 112, 2414. — 182. *Spieß, T. A., Hightower, D. P. & Hubbard, L. H.*, J. Amer. med. Assoc. 1940, 115, 292. — 183. *Street, Béan, Cowgill & Zimmermann*, Journ. Nutrition 1941, 21, 275. — 184. *Switalsky*, Rev. neur. 1901, 8, 155. — 185. *Szasz, A. von*, Monatsschr. Kinderheilk. 1942, 89, 313. — 186. *Taddai, G.*, Zbl. Neurol. 26, 227. — 187. *Thomas, A. & Roux, B.*, Rev. de Méd. 1901, 8, 62. — 188. *Triebel, H.*, Dsch. Zschr. Nervenheilk. 1922, 75, 111. — 189. *Urechra, C. I., Retezeanu, Al., Dragomir, L. & Dragomir, T.*, Monatsschr. Psych. u. Neurol. 1943, 108, 260. — 190. *Vercelli, G.*, Riforma medica 1928, p. 517. — 191. *Verzár, Fr.*, Das Vitamin E. Bern 1933. — 192. *Verzár, Fr.*, Schw. med. Wschr. 1939, 69, 738. — 193. *Vilter, R. W., Arning, C. D. & Spies, T. D.*, J. Amer. med. Assoc. 1940, 115, 209. — 194. *Vincent, M.*, Contribution à l'étude du syndrome de l'hérédo-ataxie cérébelleuse. Thèse, Paris 1909. — 195. *Vincelet*, Etude sur l'anatomopathologie de la maladie de Friedreich. Thèse, Paris 1900. — 196. *Vogt-Möller, P.*, Klin. Wschr. 1941, 20, 647. — 197. *Wahn, R.*, Zschr. Neurol. 1936, 156, 148. — 198. *Wechsler, I. S.*, Amer. J. Med. Sciences 1940, 200, 765. — 199. *Wechsler, I. S.*, J. amer. med. Assoc. 1940, 114, 948. — 200. *Wolf, H. J. & Seidel, H.*, Klin. Wschr. 1940, 19, 1106. — 201. *Worster-Drought, C.*, Brain 1924, 235. — 202. *Worster-Drought, C. & Shafar, J.*, Lancet 1941, 241, 209. — 203. *Yagi, R. N.*, Zbl. Neurol. 1929, 51, 350. — 204. *Zeligs, N. A.*, J. amer. Med. Assoc. 1941, 116, 2148.

